

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1968

461

THESE pour le
DOCTORAT en MEDECINE

Diplome d'état

par

Jacqueline DANCHOT

Externe des Hôpitaux de Paris

née le 21 Juillet 1936

à BOURGES (Cher)

Présentée et soutenue publiquement le

1968

LES HYPO-URICEMIANTS DE

STRUCTURE BENZOFURANNIQUE

Président : Professeur F. DELBARRE.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1968

THESE pour le
DOCTORAT en MEDECINE

Diplome d'état

par

Jacqueline DANCHOT

Externe des Hôpitaux de Paris

née le 21 Juillet 1936

à BOURGES (Cher)

Présentée et soutenue publiquement le

1968

LES HYPO-URICEMIANTS DE

STRUCTURE BENZOFURANNIQUE

Président : Professeur F. DELBARRE.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1968

THÈSE pour le

DOCTORAT en MÉDECINE

Diplôme d'État

par

Jacqueline DANCHOT

Externe des Hôpitaux de Paris

née le 21 Juillet 1938



A BOURGES

1968

Présentée et soutenue publiquement le

LES HYPO-URICÉMIANTS DE

STRUCTURE BENZOPURANIQUE

Président : Professeur F. DELARRE

A mon père,

A ma mère

à qui je dois tout.

A tous mes amis.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554022_0017

A mon Maître, le Professeur Florian DELBARRE,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Professeur de Rhumatologie Médicale et Sociale

A qui je dois le sujet de cette
thèse et qui m'a fait le grand
honneur d'en accepter la
présidence.

Qu'il veuille bien trouver ici
le témoignage de ma reconnaissance.

Je tiens à remercier tout les enseignants et
Professeurs DÉPARTEMENT qui m'ont aidé.

Monsieur le Docteur R. AUBIN

Actuel Chef de Clinique
Chargé de Recherches à I.U.N.S.E.R.M.
Chef de Laboratoire,

A tous mes Maîtres qui pendant mon

Externat m'ont prodigués leur

enseignement et leurs conseils.

Monsieur le Docteur R. CHOCOLAT

Chargé de Recherches à I.U.N.S.E.R.M.

Monsieur le Docteur R. ARSENAUX

Monsieur J. L. OLIVIER et Madame R. BAZELT

Chirurgien au Centre de Recherches
sur les Maladies Cérébro-Cardiovasculaires.

Monsieur G. GENY

**Je tiens à remercier tous les collaborateurs du
Professeur DELBARRE qui m'ont aidée :**

Monsieur le Docteur B. AMOR

Ancien Chef de Clinique
Chargé de Recherches à l'I. N. S. E. R. M.
Chef de Laboratoire.

Mademoiselle C. AUSCHER

Ingénieur Chimiste
Maître de Recherches à l'I. N. S. E. R. M.

Monsieur le Docteur H. BROUILHET

Chargé de Recherches à l'I. N. S. E. R. M.

Monsieur le Docteur M. AIGNAN.

Monsieur J. L. OLIVIER et Melle N. BAZELY

Chimistes au Centre de Recherches
sur les Maladies Ostéo-Articulaires.

Madame de GERY

Je remercie tout particulièrement Monsieur
le Docteur G. DELTOUR, Directeur du
Service de Recherches des Laboratoires
LABAZ, et les Laboratoires LABAZ qui
m'ont obligeamment prêté les rapports
d'expertise concernant les produits étudiés
et les articles s'y rapportant.

Travail de la Clinique de Rhumatologie
Médicale et Sociale et du Centre de
Recherches sur les Maladies Ostéo-
Articulaires. Professeur F. DELBARRE.

Pavillon Hardy - Hôpital Cochin - 27, rue
du Faubourg Saint-Jacques - PARIS - 14^{ème}.

PLAN

Pages

I - Introduction générale

- Introduction
- Rappel physiopathologique
- Rappel du métabolisme de l'acide urique
- Etiopathogénie de la goutte
- Conséquences de la dyspurinie
- Traitement de la Goutte
 - 1 - les uricosuriques
 - 2 - les inhibiteurs de la synthèse de l'acide urique.

II - Historique 16

Protocole d'expérimentation.

III - La Benziodarone 22

- 1 - Structure chimique
- 2 - Etude pharmacologique
- 3 - Etude biochimique
- 4 - Etude clinique
- 5 - Conclusions.

IV - La Benzarone 33

- 1 - Structure chimique
- 2 - Etude pharmacologique
- 3 - Etude biochimique
- 4 - Etude clinique
- 5 - Conclusions

V - <u>La Benzbromarone</u>	47
1 - Structure chimique	
2 - Etude pharmacologique	
3 - Etude biochimique	
4 - Etude clinique	
5 - Conclusions	
VI - <u>Les autres dérivés du Benzofuranne et</u> <u>hypothèses sur leur mode d'action</u>	70
1 - Biochimique	
2 - Physiologique.	
VII - Conclusions générales.....	85
VIII - <u>Bibliographie</u>	90

I - GENERALITES

INTRODUCTION

A une heure, où l'emploi des inhibiteurs de la synthèse de l'acide urique, a fait revoir le problème du traitement des hyperuricémies et de la goutte, la découverte d'un nouvel uricosurique semble n'avoir qu'un intérêt restreint. Cependant, certains dérivés du benzofuranne ont un effet uricosurique tel, qu'ils paraissent devoir prendre une place de tout premier plan dans le traitement de la goutte ; d'autant plus, que tous les gouteux ne réagissent pas de façon identique aux traitements et que les dyspuranies ne sont pas toutes de même nature. Nous savons également qu'il s'agit de traitements de longue durée, qu'il est parfois nécessaire d'interrompre et au cours desquels, les produits sont substitués les uns aux autres.

C'est donc dire que l'emploi d'une substance urico-éliminatrice, très bien supportée, sans effet secondaire, demeure très intéressant.

RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE

La goutte, maladie métabolique, que nous rencontrons de plus en plus fréquemment, est définie par 2 éléments :

- l'un clinique
- l'autre biologique

La dyspurémie se traduit cliniquement par des accès inflammatoires articulaires très douloureux, biologiquement par l'élévation du taux de l'uricémie.

L'uricémie de base, dosée par la méthode de Prætorius est, chez l'homme normal, pour une moyenne d'âge de 44 ans, de 5,72 mg pour 100 cc.

Ces chiffres sont très largement dépassés chez le goutteux. Le pool miscible de l'acide urique, de l'ordre de 1 g normalement, est multiplié par 3 ou 4 chez le goutteux.

La goutte commune, dite primaire, est la plus fréquente. Nous citerons ici pour mémoire, la goutte secondaire à :

- une néphropathie
- à une hémopathie maligne - traitée par les caryolitiques en particulier
- à une polyglobulie

cas où la goutte est due à un excès du catabolisme des acides nucléiques.

Il nous paraît nécessaire de faire un court rappel du métabolisme de l'acide urique.

La majeure partie de l'acide urique provient de la synthèse endogène, l'apport alimentaire étant peu important.

L'élément initial est le 5-phosphoribosyl-pyrophosphate synthétisé à partir du ribose 5-phosphate, en présence d'A.T.P. et d'un enzyme spécifique.

Celui-ci fixe le groupement amine de la glutamine et donne la 5-phosphoribosylamine. Cette dernière s'unit au glycolle, pour former la glycinamide ribotide, qui avec un radical formyl, se transforme en formyl glycinamide ribotide. La glutamine intervient à nouveau et on obtient la formyl glycinamidine ribotide. Une cyclisation se produit, en présence d'A.T.P. = 5-amino-imidazole ribotide.

On assiste à la formation du noyau pyrimidine avec fixation d'une fonction carboxylique. L'acide 5-amino 4-carboxylique imidazole ribotide obtenu, s'unit à l'acide aspartique, pour donner le 5-amino 4-carboxamide imidazole ribotide.

Ce dernier reçoit un radical formyl du formyl T.H.F. Le 5-formamino 4-carboxamide imidazole ribotide, se cyclise en acide inosinique.

C'est là un temps très important du cycle de synthèse de l'acide urique.

En effet, deux voies vont s'offrir à l'acide inosinique.

. il peut être intégré dans les molécules d'acides nucléiques, qui subissent par la suite un catabolisme qui leur est propre, et dont l'aboutissant est l'acide urique.

C'est le cycle long.

. l'acide inosinique peut se transformer directement en hypoxanthine, qui en présence de xanthine-oxydase, donne la xanthine. Cet enzyme intervient à nouveau et l'on obtient l'acide urique.

Il s'agit donc d'un véritable shunt. C'est le cycle court et l'on conçoit son importance.

L'acide urique, une fois synthétisé, va être éliminé en majeure partie par le rein.

Il est en effet presque entièrement ultrafiltré par le glomérule, réabsorbé par le tubule proximal, et secrété par le tubule distal. S_a clearance est comprise entre 6 et 10.

L'excretion quotidienne normale des urates est comprise entre 400 et 600 mg.

Il existe une uricolyse physiologique, mais elle est peu importante chez l'Homme.

Sous l'influence d'une uricase, d'origine bactérienne 200 mg/24 H d'acide urique sont transformés dans le tube digestif en allantofde, en ammonfaque et en gaz carbonique.

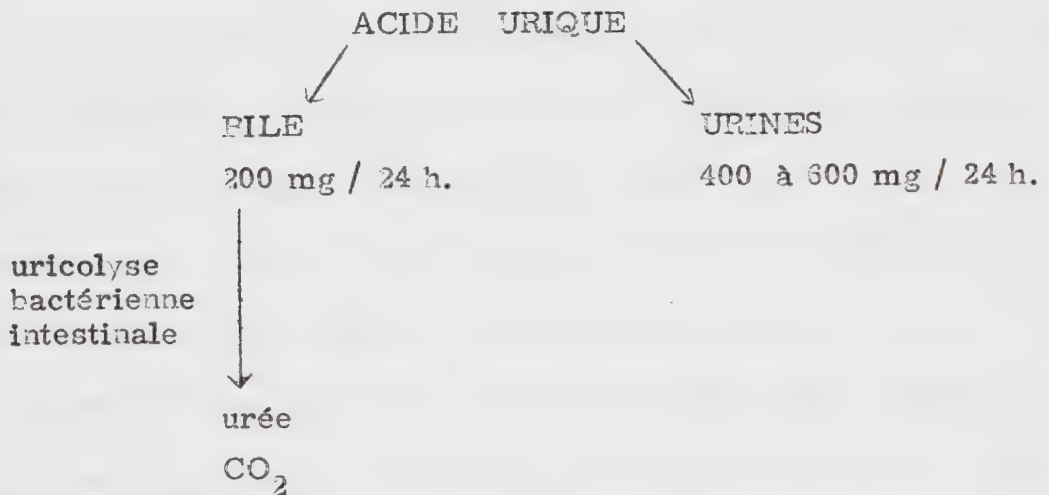


Schéma du catabolisme de
l'acide urique.

ETIOPATHOGENIE DE LA GOUTTE

Elle peut être imputée à plusieurs facteurs que nous étudieront successivement.

- 1° - L'excès d'apport alimentaire en purines - mais celui ci est généralement modéré et s'il peut révéler la dyspurinie, il ne peut en être la cause.
- 2° - La diminution de l'uricolyse - mais celle-ci étant peu importante chez l'Homme, ne peut expliquer l'hyperuricémie.
- 3° - La diminution de l'élimination rénale des urates, mais ce facteur ne serait valable que pour les gouttes secondaires à une néphropathie.
- 4° - L'excès de la synthèse endogène et en particulier l'emballement du cycle court : comme l'ont prouvé les expériences récentes de marquage de la glycine, c'est bien cette dernière hypothèse qui doit être retenue. C'est la goutte métabolique primaire.
- 5° - On sait d'autre part, qu'il existe une prédisposition constitutionnelle à la dyspurinie, dont la transmission héréditaire est connue, mais qui ne peut que rarement être mise en évidence.
- 6° - On a émis l'hypothèse d'une barrière rénale à l'excrétion des urates. On a en effet constaté que certains goutteux hyperuricémiques étaient hypoexcréteurs, bien que les autres fonctions rénales soient

rigoureusement normales et que le parenchyme rénal soit histologiquement indemne.

Comment peut-on expliquer, dans ce cas précis que l'uraturie soit basse ?

7- GUTMAN et YU ont envisagé la possibilité d'un déficit en glutaminase. Cet enzyme transforme, normalement, la glutamine en acide glutaminique et en ammoniacque.

La glutamine en excès serait par conséquent intégrée dans le cycle de synthèse de l'acide urique d'où l'hyperuricémie.

Le déficit en ammoniacque d'autre part, serait un facteur d'acidification des urines, avec les conséquences, qui en résultent, et expliquerait l'hypouraturie, si toutefois l'ammoniacque est bien le vecteur tubulaire des urates.

CONSEQUENCES DE LA DYSPURINIE

Elles sont de deux types :

- les urates en excès vont précipiter dans les tissus mous, les articulations - générateurs d'accès douloureux articulaires - et entraînent des destructions osseuses importantes.

Les cristaux d'acide urique, précipitant dans une articulation , sont phagocytés par des polynucléaires. Ceux-ci libèrent des métabolites acides qui entretiennent la précipitation.

Le surmenage articulaire entraînant une libération d'acide lactique, favorise la précipitation et l'on conçoit que certains accès de goutte puissent survenir après un effort physique, par exemple.

- le parenchyme rénal est lui même menacé. On connaît la fréquence des coliques néphrétiques -qui révèlent parfois la dyspurinie. La lithiase est favorisée par le pH acide des urines. Mais on sait également qu'il existe chez les gouteux, des néphropathies intersticielles, voire même glomérulaires.

TRAITEMENT DE LA GOUTTE

On comprend donc l'intérêt du traitement prophylactique des accès -sur lequel nous ne reviendrons pas- mais surtout celui de la dyspurinie visant à maintenir l'uricémie suffisamment basse -dite uricémie de sécurité-, et à supprimer, ou, à éviter les dépôts intraarticulaires d'acide urique.

Les premières substances utilisées dans ce but, ont été les uricosuriques. Ceux-ci ont pour rôle d'accroître l'élimination rénale des urates, en inhibant leur réabsorption tubulaire.

I- LES URICOSURIQUES

Nous nous proposons de faire un bref rapport des différentes structures à activité uricosurique.

Nous ne ferons que citer les salicylés qui, à faibles doses, diminuent l'excrétion des urates par inhibition de la sécrétion, et qui ne sont uricosuriques qu'à des doses très supérieures aux doses antalgiques.

1°- Les dérivés de l'acide para-sulfamyl benzoïque : ce sont de puissants uricosuriques.

a) le Probenécide

à la dose de 500 mg par jour chez l'Homme, il fait
passer la clearance de l'acide urique

à 19,48 au bout d'une heure

à 22,73 au bout de deux heures

b) l'Urélim

il a une action superposable à celle du Probenécide,
mais son élimination plus rapide nécessite une administration plus
fréquente.

2 °- Les dérivés du Phénylindanédione

Ils ont un effet uricosurique bien connu des cardiologues
qui ont pu observer une baisse sensible de l'uricémie et parfois des
crises de coliques néphrétiques, chez quelques uns de leurs malades
soumis à une thérapeutique anticoagulante. Leur activité est inhibée par
la vitamine K - pour la plupart d'entre eux.

a) Phénylindanédione

Il fait passer la clearance de l'acide urique, avec
200 mg de :

10,31 à 19,21 au bout d'une heure

à 18,11 au bout de deux heures

b) 2-phényl 5-bromo-indanédione

(sans action anticoagulante)

Il fait passer la clearance de l'acide urique, à la dose de 200 mg

- de 10,16 à 13,80 au bout d'une heure

à 19,14 au bout de deux heures

Il faut noter l'analogie de la structure avec la zoxazolamine

3° - Les dérivés de la coumarine

a) le Tomexane

à la dose de 1200 mg, fait passer la clearance de l'acide urique de

- 9,64 à 27,15 au bout d'une heure

- à 24,29 au bout de deux heures

b) les sels de l'acide 3,3 bis (4-hydroxycoumarine) benzilène
méta-sulfonique

ont une action uricosurique modeste

c) phénylpropyloxy-coumarine

fait passer la clearance de l'acide urique de

- 9,12 à 10,68 au bout d'une heure

- à 11,66 au bout de deux heures

4° - Les dérivés du benzoxazole

a) zoxazolamine

à la dose de 300 mg fait passer la clearance de l'acide urique

- à 22, 38 au bout d'une heure

32, 23 au bout de deux heures

8, 07 au bout de trois heures

b) Acétylaminochlorobenzoxazole

à la dose de 300 mg fait passer la clearance de l'acide urique à

16,26 au bout d'une heure

26,07 au bout de deux heures

c) Méthylaminochlorobenzoxazole

d) Hydrochlorobenzoxazole

n ont pas d'action uricosurique

5° - Les dérivés de la Phénylbutazone

a) Phénylbutazone (1,2-diphényl, 3,5-dioxo- 4-n-butyl-pyrazolidine) ;

doit son action uricosurique à l'un de ses métabolites, c'est à dire la Phénylbutazone avec un hydroxyl en position 3 du butane.

b) Hydroxyphénylbutazone (Tand éril)

Son action uricosurique est beaucoup moins importante que celle de la Phénylbutazone.

c) Cédophénylbutazone

Action analogue à celle du dérivé précédent mais effets secondaires moindres.

d) Sulfinpyrazone. (Anturan)

C'est une substance plus acide que la Phénylbutazone. Or l'activité uricosurique des dérivés pyrazolés s'accroît avec l'acidité.

C'est un urisosurique puissant.

Il nous faut encore citer l'action uricosurique de certains dérivés de l'acide 1,3-diphénylbarbiturique, de certains antidépresseurs tel le Chlorprothixène et la Thymoquinone, du Benz malacène, du Cincophène - uricosurique très puissant mais dangereux - et du Naphtypyramide.

Cependant, on conçoit les restrictions que l'on a dû apporter à l'emploi des uricosuriques :

- insuffisants rénaux
- goutteux hyperexcréteurs

et leurs inconvénients : lithiase urafique

crises de colique néphrétique.

Il n'est pas dans notre intention de minimiser leur rôle, mais il faut néanmoins remarquer qu'un certain nombre de goutteux ne pouvait bénéficier de ce traitement, et que l'on ne traitait là, que les "conséquences" de la dyspurie.

C'est pourquoi, la découverte de substances susceptibles d'agir directement sur le cycle de synthèse de l'acide urique a été si importante.

II - Les inhibiteurs de la synthèse de l'acide urique

Nous rappellerons rapidement les différents inhibiteurs de la synthèse de l'acide urique, en fonction de leur niveau d'action.

1° - l'acide orotique

Dérivé de l'uracil.

C'est un hypouricémiant très bien toléré. Son mécanisme d'action est assez mal connu. Il agirait au stade initial du cycle de synthèse de l'acide urique en captant le 5-phosphoribosyl-pyrophosphate qui est l'élément de base de la synthèse. Celle-ci est dérivée vers l'acide uridylique.

2° - l'Azasémie et la 6-diazo 5-oxalo Norleucine bloquent le groupement aminé de la glutamine et empêchent par ce fait même la transformation de formylglycinamidine ribonucléide en formylglycinamidine ribonucléotide.

Ces substances, très actives, sont malheureusement trop toxiques pour être employées chez l'Homme.

3° - Le Méthotrexate ou acide 4-amino N¹⁰-méthyl-ptéroyl glutamique

C'est un antagoniste de l'acide folique utilisé comme traitement de certaines hémopathies malignes. Il possède une action hypouricémiante importante qui serait due au fait, qu'il bloque l'incorporation de certains atomes de carbone intervenant dans la synthèse de l'acide urique.

Il ne peut être utilisé chez l'homme en raison de sa toxicité.

4° - l'Allopurinol (4-hydroxy-pyrazolo (3-4 c) pyrimidine .

Nous insisterons plus longuement sur ce produit qui représente la thérapeutique majeure de certaines dyspurinées.

C'est un inhibiteur de la xanthine-oxydase qui agit normalement à deux niveaux. :

- celui de la transformation de l'hypoxanthine en xanthine
- celui de la transformation de la xanthine en acide urique

Lorsqu'on administre de l'Allopurinol à un goutteux on observe une chute très importante de l'uricémie et de l'uraturie. On conçoit donc l'intérêt d'une telle substance chez les goutteux hyperexcréteurs ou insuffisants rénaux.

Par contre, il entraîne une augmentation de l'élimination urinaire des oxypurines dont la clearance rénale est très élevée.

Etant donné la faible solubilité de ces corps, on pourrait craindre de voir apparaître une lithiase xanthique.

Mais jusqu'à maintenant, les essais thérapeutiques ont été très satisfaisants.

D'autres dérivés sont actuellement à l'étude.

II - HISTORIQUE :

PROTOCOLE D'EXPERIMENTATION

HISTORIQUE

Ce sont les cardiologues -NIVET et coll - qui ont, les premiers, attiré l'attention sur l'effet uricoéliminateur d'un dérivé du benzofuranne.

Celui-ci, -l'éthyl 2 (hydroxy 4, diodo 3,5 benzo: yl) 3 benzofuranne - commercialisé sous le nom d'Amplivix (x) était utilisé depuis quelques années en cardiologie comme agent antiangoreux.

Les cardiologues connaissant la particulière fréquence de l'association athérosclérose-hyperuricémie, ont l'habitude de doser l'uricémie et l'uraturie de leurs malades, ce d'autant plus que ces derniers reçoivent la plupart du temps des anticoagulants.

Ces auteurs étudièrent l'action de la Benziodarone sur l'uricémie et l'uraturie chez 13 de leurs patients.

L'uricémie moyenne, après 9 jours de traitement par 300 mg/ 24 H de ce produit administré par voie parentérale, a été réduite de 54, 5 %. L'uraturie s'est élevée de 9 %

DELBARRE et collaborateurs confirmèrent l'action uricoéliminatrice de la Benziodarone en étudiant, dans le laboratoire de Chimie biologique du Centre de Recherches sur les maladies ostéo-articulaires, les clearances de l'acide urique et de la créatinine,

chez des goutteux et des témoins, après la prise de Benziodarone.

Ils publièrent l'observation d'une femme de 72 ans, atteinte de goutte tophacée, dont l'uricémie était passée, en 10 jours de traitement quotidien par 600 mg -per.os- de 10 mg % à 4,1 mg % et l'uraturie de 200 mg à 400 mg par 24 h.

PROTOCOLE D'EXPERIMENTATION

La Benziodarone ayant été expérimentée à plusieurs reprises dans différents services, nous ne ferons que rapporter très brièvement ses effets, à propos de quelques uns de nos malades.

Nous nous attacherons beaucoup plus à l'étude de deux autres dérivés du Benzofuranne, la Benzarone et la Benzbromarone, dont l'un paraît devoir acquérir une grande importance dans le traitement de la goutte.

Dans notre travail, nous avons classé les gouteux, en fonction du type clinique et biologique de la dyspurinie. Nous avons étudié l'effet biologique et clinique de chaque produit.

Tous les sujets -gouteux et témoins- ont été traités par voie orale, à des doses et durant des périodes variables. Ils ont été soumis, pendant le traitement, à un régime hypopurinique et à une cure de diurèse (2 à 3 1/24 h d'eau d'Evian ou de Vittel). Les gouteux ont reçu de la Colchicine à titre prophylactique.

Tous les examens biologiques ont été faits au laboratoire de chimie biologique du Centre de Recherches sur les Maladies Ostéo-articulaires. L'uricémie et l'uraturie ont été dosées par méthode spectrophotométrique enzymatique (uricase)

L'uricémie exprimée en mg pour 100 cc représente la moyenne de deux uricémies successives. L'uraturie en mg par 24 h est la moyenne des uraturies des 24 heures faites 3 jours consécutifs.

Dans la plupart des cas, les malades étant restés suffisamment longtemps sans traitement, nous avons pris comme chiffres de base, l'uricémie et l'uraturie faites avant l'expérimentation.

Dans quelques cas, il n'a pas été possible - pour des raisons diverses - d'interrompre le traitement en cours, avant l'expérimentation, pour contrôler l'uricémie et l'uraturie. Nous avons alors pris comme chiffres de base, ceux du malade, avant tout traitement. Dans ces cas particuliers, nous avons tenu compte du type de traitement qui avait précédé l'expérimentation. Nous savons en effet que les uricoxuriques ont une action à court terme, et que celle des inhibiteurs de la synthèse de l'acide urique n'excède pas 15 jours. C'est pourquoi nous avons considéré que les chiffres d'uricémie et d'uraturie obtenus après un mois de traitement, traduisaient bien l'effet du produit expérimenté.

Les pourcentages de variation ont été calculés à partir des chiffres de l'uricémie et de l'uraturie de base, et de l'uricémie et de l'uraturie sous traitement. Une moyenne globale a été faite pour les différents pourcentages de variation.

Le nombre restreint d'uraturie sous traitement, peut être expliqué par le fait que pour la plupart des malades, le traitement a été entrepris pendant l'hospitalisation ; il a été souvent difficile d'obtenir que ces mêmes malades, ultérieurement suivis à la consultation du service, apportent trois jours de suite au laboratoire, les urines de 24 heures.

En ce qui concerne les bilans rénaux, nous avons classé les gouteux en trois groupes (cléarances en ml/m) :

1er groupe :

Goutteux dont le bilan fonctionnel rénal est normal, avec :

- un taux d'urée sanguine inférieur à 0,40 g/l
- une clearance de l'urée supérieure ou égale à 60 ml/m
- une clearance de la créatinine supérieure ou égale à 70 (selon la technique utilisée dans le service)
- une absence d'albuminurie
- un compte des HLM normal
- et une fonction uricoéliminatrice normale ou diminuée.

2ème groupe

Goutteux dont les fonctions rénales sont altérées, dont :

- le taux d'urée sanguine est compris entre 0,4 et 0,60 g/l
- la clearance de l'urée est comprise entre 40 et 60 ml/m
- la clearance de la créatine comprise entre 40 et 60 ml/m
- la calciurie inférieur à 75 mg/24h

3ème groupe

Goutteux ayant une insuffisance rénale confirmée, dont :

- le taux d'urée sanguine est supérieur à 0,60 g/l
- la clearance de l'urée inférieure à 0,40 ml/m
- la clearance de la créatinine inférieure à 0,40 ml/m

III- LA BENZIODARONE

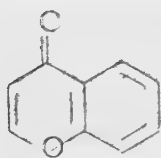
LA BENZIODARONE

I- STRUCTURE CHIMIQUE

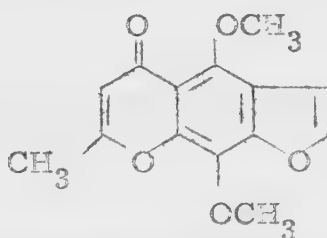
La découverte de la Benziodarone est le produit de recherches entreprises sur les Benzofurannes ayant une activité coronarodilatatrice (x).

Prenant comme élément de base la molécule de khelline - substance utilisée pour son action vasodilatatrice sur les coronaires et antispasmodique sur les fibres musculaires lisses- on a modifié les parties chromoniques et obtenu des produits plus actifs que la molécule initiale.

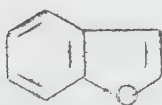
Le même travail fut fait sur quelques uns des dérivés coumariniques - sans succès- puis sur la copule benzofurannique.



Chromone



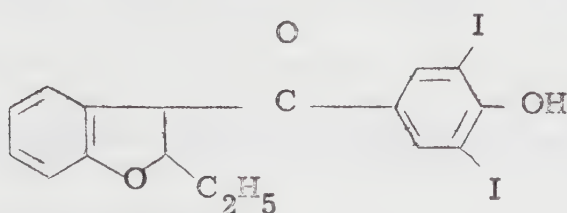
Khelline



Benzofuranne

(x) Centre d'Etudes Biochimiques des Laboratoires Labaz.

C'est ainsi que fut synthétisé la Benziodarone ou éthyl 2 (diodo-3'-5', hydroxy 4' benzoyl .) 3 benzofuranne, dont la structure est la suivante :



Il faut noter que ce dérivé halogéné du benzofuranne a deux atomes d'iode dans sa molécule.

II - ACTION PHARMACOLOGIQUE

Nous ferons un bref rappel des différentes actions pharmacologiques de la Benziodarone avant de parler de son effet hypouricémiant.

1° - La benziodarone possède des propriétés relâchantes sur la musculature lisse.

Son effet vasodilatateur sur les coronaires du chien est 10 à 20 fois supérieur à celui de la papavérine.

Elle exerce une activité antispasmodique et spasmolytique sur l'iléon isolé de lapin, sur la vésicule biliaire, sur la trompe utérine, sur l'uretère.

Par contre, elle ne modifie pas l'irrigation sanguine intra rénale. Une variation de débit plasmatique dans le cortex rénal impliquerait une modification de la filtration glomérulaire, ce que l'on ne retrouve pas chez l'Homme.

2° - La Benziodarone possède une faible action antalgique sans activité antiinflammatoire.

3° - L'effet hypouricémiant

Les propriétés hypouricémiantes de la Benziodarone, mises en évidence chez l'Homme et confirmées par l'expérimentation clinique, ont été réétudiées chez l'animal.

Mais cette expérimentation a une valeur limitée, car le métabolisme de l'acide urique varie en fonction de l'espèce étudiée, et que l'excrétion rénale est très fluctuante pour chaque animal considéré :

a) chez le rat

Seule l'excrétion rénale d'acide urique marqué au ^{14}C a pu être étudiée. On a constaté que la radioactivité dans les urines était au bout de 30' et d'une heure, très supérieure - chez les animaux traités par la Benziodarone, à celle des animaux témoins.

b) chez la poule

Cette espèce est particulièrement sujette aux manifestations goutteuses et l'on peut multiplier par 10, le chiffre de l'uricémie initiale d'une poule soumise à une régime hyperprotidique.

L'hyperuricémie chez les animaux traités par la Benziodarone est beaucoup plus modérée. L'effet de ce produit serait plus net employé à titre curatif. Les poules non traitées présentent des symptômes de goutte viscérale grave et la mortalité est souvent élevée.

III - ETUDE BIOCLIMIQUE.

On a émis plusieurs hypothèses quant au mode d'action de la Benziodarone.

On a, en particulier, recherché si cette substance avait une action inhibitrice vis à vis de la xanthine-oxydase. Normalement cet enzyme intervient en permettant la transformation de l'hypoxanthine en xanthine et de la xanthine en acide urique.

Plusieurs auteurs ont montré l'action inhibitrice de la Benziodarone, vis à vis de la xanthine-oxydase de foie de rat et de la xanthine-oxydase du lait.

En fait, cette action inhibitrice n'est valable qu'in vitro.

Chez l'Homme, la baisse importante de l'uricémie pendant l'administration de Benziodarone ne s'accompagne d'aucune modification du taux des oxypurines urinaires.

D'autre part, la Benziodarone ne potentialise pas les effets de la 6-mercaptopurine, au cours de la leucémie de la souris; c'est précisément la xanthine-oxydase qui oxyde la 6-mercaptopurine dans l'organisme et réduit sa durée d'action.

Il faut mentionner que la Benziodarone semble être un inhibiteur de l'enzyme qui catalyse la dénitration de la nitroglycérine - ceci aurait une importance en clinique, chez les angineux traités par la Benziodarone.

La Benziodarone qui est un ortho-halogène phénol possède un effet découplant sur les phosphorylations oxydatives qui se manifeste, à des doses très supérieures à celle qui provoque la chute de l'uricémie.

Mais il ne semble pas qu'il y ait de relation entre l'effet uricosurique et l'effet découplant.

IV - ETUDE CLINIQUE

Nous avons traité 14 malades par la Benziodarone. Il s'agissait de goutteux dont l'affection évoluait

généralement depuis de nombreuses années. Sur 14 malades

il y avait 12 hommes et 2 femmes.

Uricémie de base.

Dans 6 cas, l'uricémie de base était supérieure à 10 mg %

Dans 5 cas, " " " " " " " à 8,5 mg %

Dans 2 cas, " " " " " " " à 7,5 mg %

Dans 1 cas, " " " " " égale à 7 mg %

Uraturie de base

Dans 1 cas, le malade était hyperformateur et hyperexcréteur

-uraturie moyenne des 24 h à 700 mg.

Noms	mg/24 h.	Uricémie en mg p. 100 ml		% de variation
		avant trait.	sous trait.	
CASSO.	50	9, 14	4, 80	- 47 %
ADJ...	100	7, 71	4, 43	- 43 %
PAG...	100	7	5, 06	- 28 %
CHR...	100	9, 36	5, 24	- 44 %
FER...	100	10, 30	7, 16	- 30 %
MUR...	100	12, 24	7, 08	- 42 %
ROL...	100	9, 44	4, 12	- 56 %
BEJ....	100	9, 48	7, 32	- 23 %
CASSA.	200	8, 20	3, 24	- 60 %
GAR...	200	10, 60	3, 53	- 67 %
SCH..(1)	200	11, 62	6, 24	- 46 %
TOU...	300	8, 74	3, 82	- 56 %
SUZ. (2)	400	11, 37	3, 36	- 70 %
SAL...	600	11, 24	4, 74	- 58 %

- 48 %

Etude de l'action de doses variables de Benziodarone sur le taux de l'uricémie de 14 goutteux.

(1)- Traitement précédent : Allopurinol pendant 5 mois à la dose de 500 mg par 24 heures , uricémie à 6, 20 mg pour 100 ml de plasma.

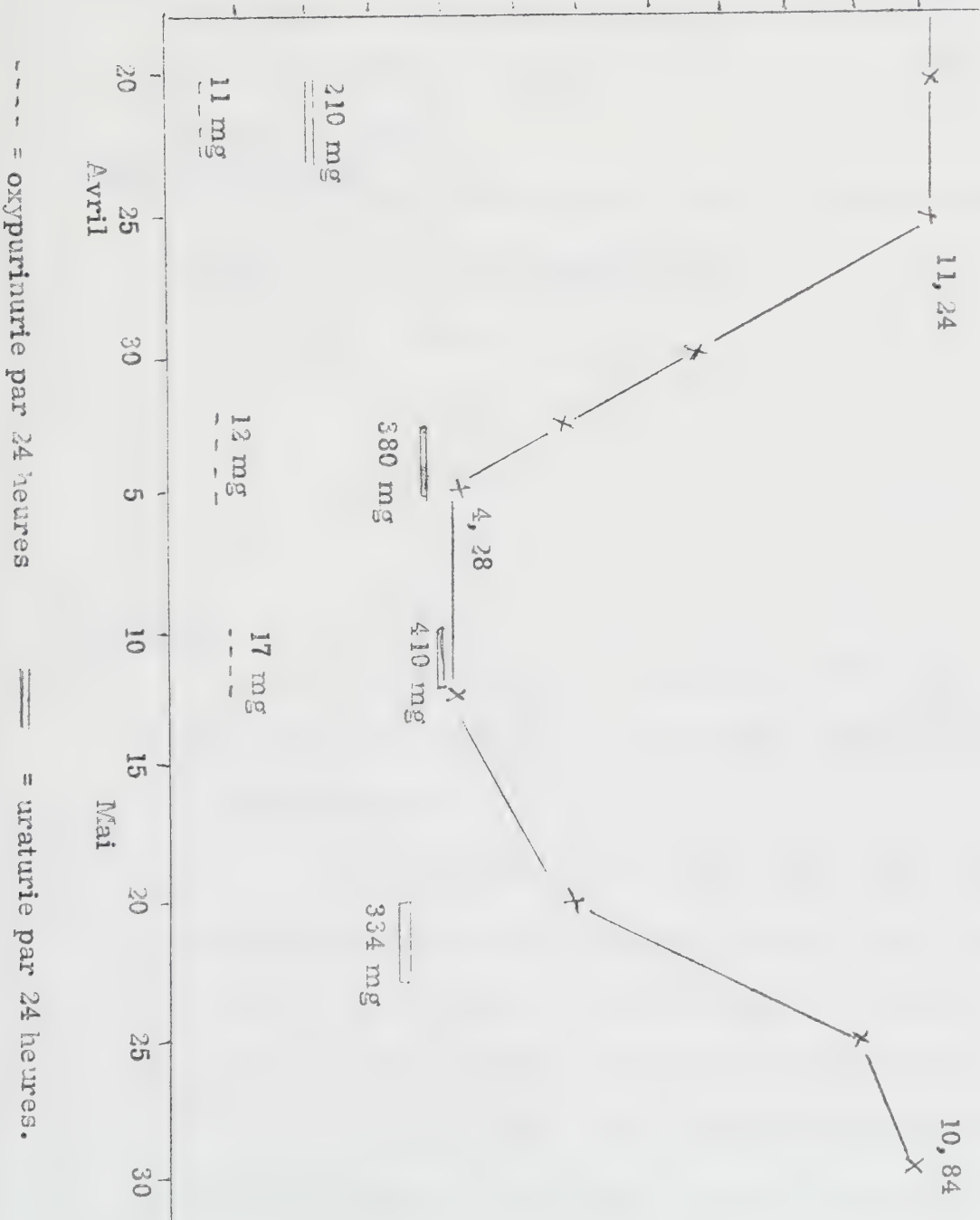
(2)- Traitement précédent: Allopurinol pendant 3 mois à la dose de 600 mg par 24 heures, uricémie à 6, 16 mg pour 100 ml de plasma.

Obs. SAL....

BENZIODARONE 600 mg par 24 heures

Uricémies en mg pour 100 ml de plasma

11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1



Dans 6 cas, il s'agissait de goutteux hyperformateurs, normoexcréteurs
-uraturie moyenne des 24 H comprise entre 400 et 600 mg.

Dans 4 cas, l'uraturie moyenne des 24 H était inférieure à 450 mg
-une réserve à faire à ce propos : dans 2 cas, le malade avait une
insuffisance rénale.

Détail du traitement.

Les malades ont reçu des doses variables de Benziodarone :

1 malade a reçu 50 mg de Benziodarone

7 " " " 100 mg " " "

3 " " " 200 mg " " "

1 " " " 300 mg " " "

1 " " " 400 mg " " "

1 " " " 600 mg " " "

Résultats

Dans tous les cas, nous avons pu observer une chute importante du taux de l'uricémie. Le pourcentage moyen de variation de l'uricémie est de -48 %.

En ce qui concerne l'uraturie, dans le seul cas où les résultats sont appréciables, nous avons observé une élévation de + de 18 % de l'uraturie. L'uricémie sous traitement avait baissé de - 58 % mais la malade avait une insuffisance rénale.

La Benziodarone élève la clearance de l'acide urique de façon très significative ainsi que le montre le tableau suivant.

Clearance initiale de l'acide urique	Clearance de l'acide urique 1 h après l'in- gestion de 400 mg	Clearance de l'acide urique 24 h après l'in- gestion de 400 mg
11,10	$\frac{\% \text{ var.}}{16,00 \quad 44 \%}$	$\frac{\% \text{ de var.}}{32,00 \quad 192 \%}$
8,30	32,70 299 %	53,30 550 %
9,10	19,30 112 %	36,40 300 %
Moyenne des % de variation	152 %	347 %

Les dosages répétés des oxypurines urinaires, chez un même malade traité par la Benziodarone, n'ont jamais montré de variation.

L'efficacité clinique a été nette. La plupart des malades se sont déclarés améliorés par le traitement. Un seul d'entre eux a fait une crise de goutte à 2 reprises à l'issue du 1er et du 5ème mois de traitement.

La tolérance digestive a été parfaite.

En conclusion

Nous pouvons dire que la Benziodarone a une action hypouricémique très importante et qu'elle augmente la clearance de l'acide urique, dans des proportions considérables.

IV - LA BENZARONE

LA BENZARONE

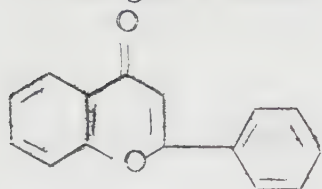
La découverte fortuite de l'action hypouricémiante de la Benziodarone incita les cliniciens à rechercher une propriété analogue chez d'autres produits de la même famille chimique.

C'est ainsi que DELBARRE et coll, au Centre de Recherches sur les Maladies Ostéo-Articulaires, reprirent l'expérimentation clinique de la Benzarone (x), dérivé du Benzofuranne, utilisé depuis plusieurs années en phlébologie et en proctologie. Leur étude comparative des clearances de l'acide urique et de la créatinine, chez les goutteux et des témoins avant et pendant le traitement par le Benzarone, permit d'affirmer que le produit, comme le précédent, était un uricoéliminateur.

BOURDE, de MARSEILLE, rapporta également les observations de 43 malades souffrant d'angéiopathies de natures diverses traités par la Benzarone. Il étudia l'action de ce produit sur l'uricémie et l'uraturie et conclut que la Benzarone était hypouricémiante et élevait la clearance de l'acide urique.

La Benzarone fut synthétisée après que l'on eût remarqué l'analogie de structure des flavones et des benzoylbenzofurannes.

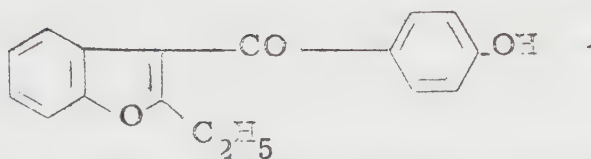
On cherchait à obtenir une substance qui eût une action analogue à celle de la vitamine P, sur la perméabilité capillaire. (x)



Flavone



Benzoyl benzofuranne



Benzarone

On s'aperçut rapidement que la similitude de la Benzarone - éthyl 2 (hydroxy 4, benzoyl) 3 benzofuranne, commercialisée sous le nom de Fragivix (x) - avec les flavones, ne se limitait pas seulement à celle de la structure.

I - Etude pharmacologique

1°) Effet sur la fragilité capillaire

On a étudié la résistance capillaire cutanée du rat et on a noté que chez les rats traités par la Benzarone, et qui recevaient un régime fragilisant, on observait une augmentation impressionnante de la résistance capillaire.

Des résultats analogues ont été constatés en ce qui concerne la perméabilité capillaire.

2° - Les effets de la Benzarone sur la crase sanguine par contre sont nuls.

3° - Les effets vasculaires sont importants, tant sur les vaisseaux périphériques, où l'injection intra artérielle de Benzarone provoque une vasodilatation égale à la moitié de celle de la papavérine, que sur les coronaires où son action atteint 40 fois celle de la khelline et 4 fois celle de la papavérine.

4° - La Benzarone possède d'autre part, une action antispasmodique sur les fibres musculaires lisses, une action antiinflammatoires de 3 à 15 fois plus élevée que celle du N-acétylsalicylamide. et une très faible action antalgique.

II - Etude biochimique

1° - Effet sur la thyroïde

La Benzarone, ne comportant pas d'atome d'iode dans sa molécule, n'intervient pas sur l'homéostasie thyroïdienne.

2° - Effet découplant

La Benzarone est un dérivé non halogéné du Benzofuranne. Elle ne possède aucun effet découplant à la différence de son homologue halogéné, la Benziodarone. Mais elle a cependant une action hypouricémiant non négligeable.

On peut donc affirmer qu'il n'y a pas de relation entre l'action uricosurique et l'effet découplant.

III- Etude clinique (x)

Nous avons traité 19 malades par la Benzarone. Parmi eux, il y avait 17 goutteux et 2 témoins. Il s'agissait de 17 hommes et 2 femmes.

Détail des observations

1° - Uricémie de base

Parmi les goutteux . . .

- 6 avaient une uricémie de base supérieure à 10 mg %
- 9 avaient une uricémie de base égale ou supérieure à 8,5 mg %
- 2 avaient une uricémie de base supérieure à 7,5 mg %

2° - Uraturie de base

4 goutteux étaient hyperformateurs et hyperexcréteurs :

- uraturie moyenne des 24 H égale ou supérieure à 650 mg

8 goutteux étaient hyperformateurs et normo excréteurs

- uraturie moyenne des 24 H comprise entre 400 et 600 mg

1 goutteux était hyperformateur et hypoexcréteur .

-uraturie moyenne des 24 h inférieure à 260 mg mais dans ce cas particulier il existait une insuffisance rénale.

3° - Bilan rénal

Nous avons classé les goutteux pour lesquels nous avons un bilan rénal complet en 3 groupes selon les critères définis dans le protocole d'expérimentation.

a) Intrégrité fonctionnelle rénale totale

Dans 6 cas, le bilan fonctionnel rénal était rigoureusement normal. Cependant, dans 2 cas seulement sur 6, la fonction urico-éliminatrice était normale.

- clearance de l'acide urique comprise entre 6 et 10

Dans les 4 autres cas, la clearance de l'acide urique était abaissée (comprise entre 3,89 et 5,73).

b) bilan fonctionnel rénal discrètement altéré

Dans un cas, seule la clearance de l'urée était abaissée (43). La clearance de l'acide urique était normale (7,39).

c) Insuffisance rénale confirmée

Deux malades étaient des insuffisants rénaux (clearance de l'urée ou de la créatinine inférieure à 40).

L'un d'eux avait une clearance de l'acide urique à 3,12.

4° - Durée de l'évolution

Dans 2 cas, elle était supérieure à 20 ans.

Dans 4 cas, elle était égale ou supérieure à 10 ans.

Dans 3 cas, elle était égale ou supérieure à 5 ans.

Dans 2 cas, elle était égale ou supérieure à 1 an.

5° - Manifestations cliniques

Dans 4 cas, il s'agissait de goutte tophacée - dont l'un avec de multiples topheus, très volumineux.

Dans 2 cas, les malades avaient fait des crises de coliques néphrétiques - bien que normoexcréteurs, au moment du bilan.

Dans 3 cas, les malades avaient de nombreux accès de goutte chaque année (plus de 12)

1 avait plus de 6 accès par an

2 " " " 2 " " "

3 " " " 1 " " "

Dans 3 cas, les goutteux avaient eu des accès polyarticulaires.

Dans 1 cas, la goutte était familiale.

Affections associées

1 goutteux était également obèse.

1 autre était une éthylique. La seule ingestion d'alcool faisait augmenter, de façon importante, l'uricémie de base.

6° - Détail du traitement

a) Dose

Sur 19 malades traités :

1 seul a reçu 100 mg de Benzarone par jour

5 ont reçu 200 mg " " " " "

6 " " " 300 mg " " " " "

2 " " " 400 mg " " " " "

5 " " " 600 mg " " " " "

	Noms	Tophus	C. N (x)	Uricém. mg/% (de base)	Urat. mg/24h (de bas)	Urée	Bilan rénal		Cléarances de urée	Créatinine	acid. uriq.	Calc. mg/24	H/M L/M	Alb. g/l	pH des urines à jeûn.
Hyper - Excréteur.	TAR			9,60	964										
	MAG			9,65	750										
	SEJ	0	0	9,45	700	0,25	59	83,00		4,55		50	1450 560	0	7,2
	MCN	0	0	9,16	650	0,35	53	84,23		5,65		75	390 560	0	5,5
Normo- Excréteur.	DEL	0	++	9,16	570	0,30	66	78,19		10,67		345	0 100	0	5,5
	AND	+	0	8,98	560	0,35	65	98,30		5,73		176	510 2000	0	5,15
	CHY	+++	0	11,62	550	0,25	68	115,40		7,45		63	580 3500	0	
	SJZ	+++	0	11,37	532	0,30	52	40,30		3,12		39	930 150	0	5,8
Hypo- excréteur.	PIE	+	0	10,24	530	0,40	43	98,54		7,39		120	520 210	0	5,15
	CAS	0	0	8,20	520										
	GER	0	0	9,70	465	0,45	52								
	MAM	0	0	11,10	420	0,30	75	85,17		3,89		175	960 150	0	4,90
Hypo- excréteur.	SAL	0	0	11,24	230	0,68	28,5						500 11550	0	4,70

(x) = coliques néphrétiques

b) Durée

3 malades ont été traités pendant une période égale ou supérieure à 10 jours

8	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	30 jours
2	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	60 jours
4	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	90 jours
1	"	"	"	"	"	"	"	égale à 178 jours								
1	"	"	"	"	"	"	"	" " " 234 jours								

IV - Résultats

1° - Effet de la Benzarone sur l'uricémie

Dans tous les cas, l'uricémie a baissé.

Pour 19 malades,

dans 3 cas - soit 16 % - la baisse de l'uricémie a été supérieure à 35 %.

dans 9 cas - soit 47 % - la baisse de l'uricémie a été supérieure à 25 %.

dans 4 cas - soit 21 % - la baisse de l'uricémie a été supérieure à 15 %.

dans 3 cas - soit 16 % - la baisse de l'uricémie a été supérieure à 5 %.

2° - Effet de la Benzarone sur l'uraturie

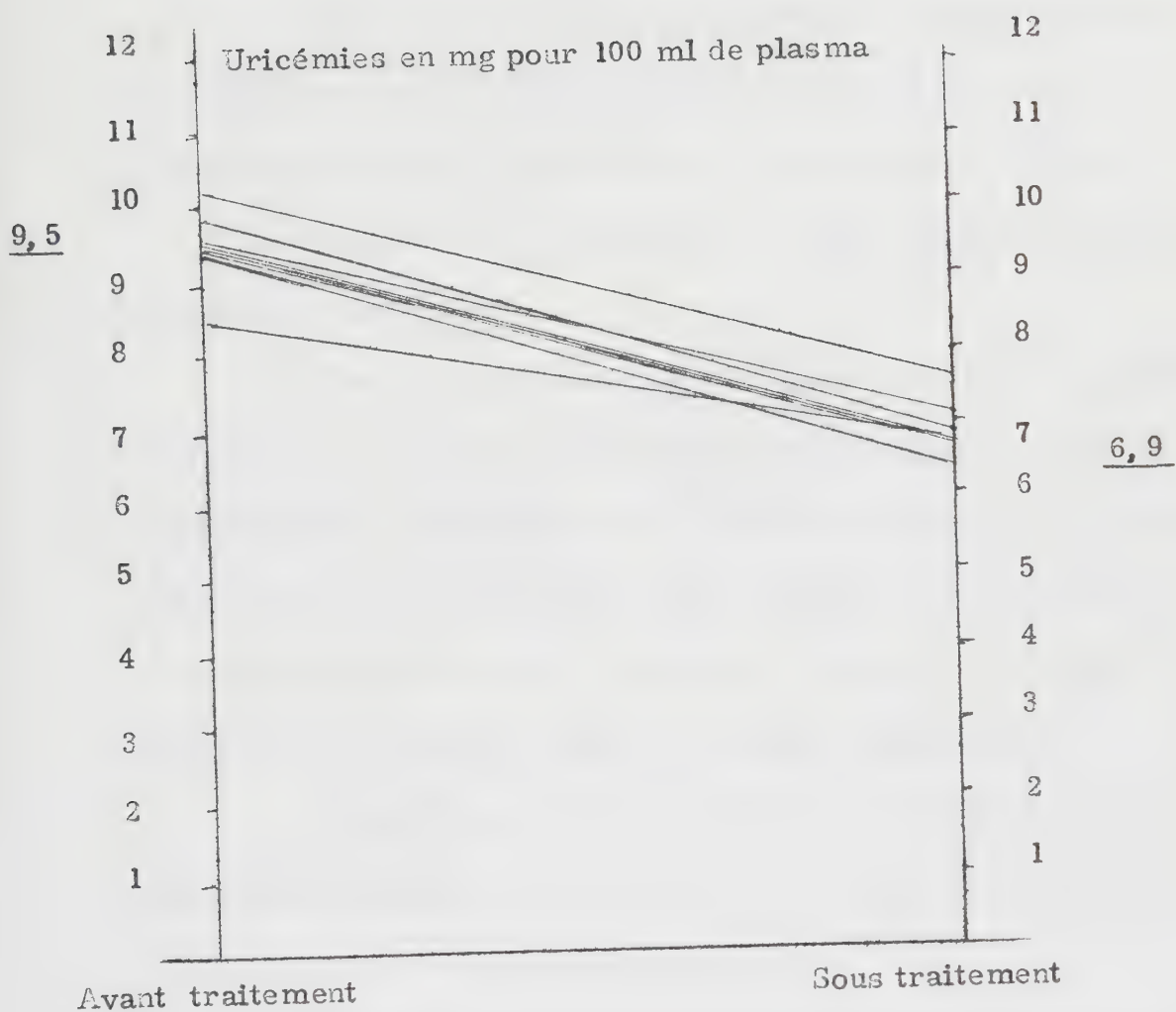
Sur les 6 résultats d'uraturie obtenu sous traitement,

on a pu constater que l'uraturie s'était élevée dans 4 cas.

Noms	Doses en mg/ 24 h.	Uricémie en mg pour 100 ml de plasma		Pourcentage de variation.
		Avant trait.	Sous trait.	
MON..	100	9, 16	6, 90	- 25 %
AND..	200	8, 08	7, 28	- 10 %
CASSA..	200	8, 20	6, 04	- 26 %
DEL..(1)	200	9, 16	7, 48	- 18 %
SEL..	200	9, 00	5, 45	- 39 %
SCH..(2)	200	11, 62	10, 94	- 6 %
FAR..	300	9, 60	6, 82	- 29 %
MAG..	300	9, 65	7, 10	- 26 %
MAM..	300	11, 10	6, 50	- 41 %
ME...	300	10, 24	7, 64	- 25 %
SEJ..(3)	300	9, 45	7, 40	- 22 %
SER..	300	9, 70	6, 90	- 29 %
LHO..	400	10, 80	7, 95	- 26 %
TOU..	400	8, 74	7, 52	- 14 %
HER..	600	8, 50	6, 50	- 23 %
RAS..(T)	600	6, 44	4, 34	- 33 %
RAN..(T)	600	4, 62	2, 93	- 36 %
SAL..	600	11, 24	8, 28	- 26 %
SUZ..(4)	600	11, 37	8, 00	- 29 %
				- 25 %

Etude de l'action de doses variables de Benzarone
sur le taux de l'uricémie de 17 goutteux et 2 témoins(T).

- (1) traitement précédent : Benzbromarone 100 mg / 24 h. pendant 5 mois, uricémie à 5, 44 mg pour 100 ml de plasma.
- (2) traitement précédent : Benziodarone 200 mg / 24 h pendant 1 mois, uricémie à 6, 24 mg pour 100 ml de plasma.
- (3) traitement précédent : Benziodarone 100 mg / 24 h pendant 5 mois, uricémie à 7, 32 mg pour 100 ml de plasma.
- (4) traitement précédent : Benziodarone 400 mg / 24 heures pendant 75 jours, uricémie à 3, 36 mg pour 100 ml de plasma.



Variation du taux de l'uricémie chez
5 goutteux traités par 300 mg par
24 heures de Benzarone.

Dans deux cas, l'uraturie n'a pratiquement pas varié par rapport à ses chiffres de base.

Commentaires :

Nous n'avons pas suffisamment de résultats permettant de rechercher s'il existe une corrélation entre les variations des pourcentages de l'uricémie et de l'uraturie sous traitement.

. Dans 1 cas l'uricémie et l'uraturie ont varié dans des proportions analogues.

. Dans 1 cas, l'uraturie s'est élevée, alors que l'uricémie a peu varié. Il s'agissait d'un goutteux dont la dyspurimie évoluait depuis de nombreuses années et qui avait des tophus. Il est probable que l'augmentation de l'uraturie est secondaire à la mobilisation de l'acide urique des tophus, ce qui peut expliquer que malgré l'élimination accrue des urates l'uricémie ait peu baissé.

. Dans d'autres cas l'uricémie a baissé mais l'uraturie a peu augmenté. Il faut noter que 2 goutteux étaient des insuffisants rénaux.

. Dans les 2 derniers cas, bien que la chute de l'uricémie ait été notable, l'uraturie n'a pas varié. Pour expliquer ces résultats, on peut penser que le dosage de l'uraturie a été fait à un moment succédant à une période d'hyperuraturie, qui a provoqué une diminution du pool miscible de l'acide urique.

3° - Effet de la Benzarone sur la clearance de l'acide urique

Nous avons étudié l'effet d'une dose unique de Benzarone - 400 mg - sur la clearance de l'acide urique.

AVANT	1 h après la prise de 400 mg	2 h après la prise de 400 mg
	% de var.	% de var.
11, 10	24,42 120 %	23, 82 114 %
9, 10	9, 35 3 %	23, 23 155 %
8,20	20,92 155 %	18, 12 121 %
7,94	18,11 128 %	24,20 205 %
6,30	12,72 102 %	22,12 251 %
Moyenne des % de variat. 101,60 %		169 %

Nous avons pu constater que la clearance de l'acide urique s'élevait dans des proportions très importantes par rapport aux chiffres initiaux.

L'augmentation moyenne a été de 101,6 au bout d'une heure.

L'augmentation moyenne a été de 169 % au bout de 2 heures

4° - Effet de la Benzarone sur les taux des oxypurines urinaires

L'oxypurinurie(xanthinurie et hypoxanthinurie) a été dosée à plusieurs reprises chez un même malade mais les taux ne se sont pas modifiés.

5 ° - Etude de l'effet-dose

L examen global des résultats ne permet pas de conclure que les variations de l'uricémie et de l'uraturie sont fonction de la dose reçue.

6 ° - Effet clinique

a) Incidents

3 malades ont eu une crise de goutte. L'un d'eux en a fait d'eux 2 à 20 jours d'intervalle. Il faut noter que l'un avait négligé de prendre de la Colchicine.

Dans les autres cas, les malades ont été améliorés.

b) Tolérance

La tolérance digestive a été excellente, même chez un malade ayant des antécédents d'ulcère gastrique.

Conclusion

La Benzarone possède, elle aussi, une action hypouricémiant et uricosurique mais son effet, tout en étant notable, est néanmoins mineur, comparé à celui de la Benziodarone.

V - LA BENZBROMARONE

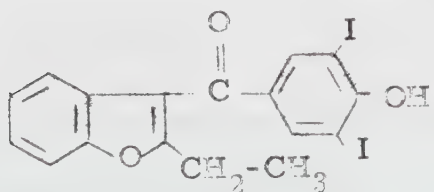
LA BENZBROMARONE

Les propriétés hypouricémiantes de la Benziodarone et de la Benzarone une fois reconnues firent considérer ces deux médicaments sous un angle nouveau.

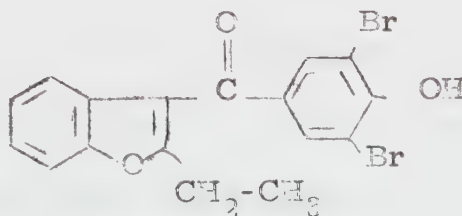
Le département de recherches biochimiques des Laboratoires Labaz, en modifiant la structure de base, travailla à la synthèse de nouvelles substances possédant la même action. C'est ainsi que fut obtenue la Benzbromarone. L'expertise clinique fut confiée au Professeur DELBARRE qui, dans son service, mit le premier en évidence en clinique humaine, le pouvoir hypouricémiant de la Benzbromarone.

Structure chimique

La Benzbromarone ou ethyl-2 (dibromo 3,5, hydroxy 4, benzoyl) 3, benzofuranne est un dérivé halogéné du benzofuranne. Sa formule ne diffère de celle de la Benziodarone que par la substitution de 2 atomes de brome aux 2 atomes d'iode.



Benziodarone



Benzbromarone.

I ETUDE PHARMACOLOGIQUE

1 ° - Effet hypouricémiant

La Benzbromarone est un hypouricémiant majeur chez l'Homme. La mise en évidence de cette propriété chez l'animal a été très difficile, aucune espèce n'ayant un métabolisme de l'acide urique analogue à celui de l'Homme.

Chez la poule, on peut induire des hyperuricémies importantes par la seule administration d'un régime hyperprotidique. Mais le rein de cet animal est très rudimentaire : la filtration glomérulaire est très réduite et la réabsorption tubulaire urique, pratiquement nulle.

DELTOUR et Coll. ont néanmoins pu noter que chez la poule la Benzbromarone a un effet di phasique dont le sens dépend de la dose administrée.

- à la dose de 1 mg/kg, on observe une chute du taux de l'uricémie de 20 % environ.

- à la dose de 10 mg/kg, on voit une élévation de l'uricémie qui persiste jusqu'à la fin de l'expérimentation. Le même phénomène a été retrouvé chez le chien, et il n'a pu être expliqué par la libération de l'acide urique intra globulaire.

2 °- Effet uricosurique

L'étude ayant été faite avec l'homologue iodé de la Benzbromarone et ayant donné des résultats positifs , elle n'a pas été recommencée. Cependant, la seule élévation de la filtration rénale de l'acide urique ne semblant pas pouvoir expliquer en totalité la baisse importante de l'uricémie, a fait rechercher le mécanisme en cause.

3 °- Effet sur l'élimination biliaire de l'acide urique

Chez la poule, l'administration de Benzbromarone ne modifie pas la teneur de la bile en acide urique.

4 °- Effet sur la diurèse

Chez le rat, le produit n'a aucune action diurétique ni antidiurétique.

5 °- Effet sur le pH urinaire

Sachant que l'élévation du pH urinaire facilite l'excrétion des urates, on a recherché si la Benzbromarone n'agissait pas en alcalinisant les urines. L'expérimentation animale a montré qu'elle ne modifiait pas le pH.

6 °- Effet sur les électrolytes urinaires

Chez le rat, la Benzbromarone n'a aucun effet sur l'excrétion urinaire du sodium ni du potassium.

7° - Effet sur la corticosurrénale

On connaît l'influence des corticoïdes sur le rapport
acide urique urinaire.
créatinine

L'étude indirecte des fonctions corticosurrénaliennes du rat a montré que l'administration de Benzbromarone n'entraînait pas de modification témoignant d'une stimulation fonctionnelle.

8° - Effets pharmacologiques divers

La Benzbromarone, en commun avec la Benziodarone et la Benzarone, d'autres propriétés que nous citerons rapidement.

a) Effet antispasmodique et spasmolytique

Elle a une action antagoniste, vis à vis de l'histamine, sur l'intestin de cobaye et sur l'utérus de rat, in vitro.

Elle possède un effet spasmolytique sur la musculature lisse qui l'a fait utiliser en clinique dans des cas de coliques néphrétiques avec des résultats spectaculaires.

b) Effet antalgique

Il est nul.

c) Effet sur la perméabilité et la résistance capillaire

En ce qui concerne la perméabilité capillaire, l'effet est très inférieur à celui de la Benzarone. Par contre, l'effet sur la résistance capillaire serait très supérieur à celui de l'hesperidine méthyl chalcone.

d) Effet antiinflammatoire

Il est nul.

e) Effet sur la motricité vasculaire

La Benzbromarone, à la dose de 5 à 20 mg/kg intra-veineux, entraîne une augmentation du débit coronaire. Par contre, le débit rénal n'est pas modifié.

f) Effet thermogène

A doses très élevées, administrées par voie parentérale chez le chien, on note une élévation de la température rectale.

II - ETUDE BIOCHIMIQUE

1° - Action de la Benzbromarone sur la xanthine oxydase in vitro

Elle possède une action inhibitrice sur la xanthine-oxydase du foie du rat. Elle est plus active que les autres dérivés benzofuranniques et même que l'Allopurinol. Mais ceci n'est valable qu'in vitro. Le taux des oxypurines urinaires n'est pas modifié sous traitement chez l'Homme.

2° - Action sur la thyroïde

La Benzbromarone, à la différence de la Benziodarone ne comporte pas dans sa structure d'atomes d'iode. Elle possède deux atomes de brome. Ce corps ne paraît pas jouer un rôle métabolique important. La thyroïde qui concentre activement l'Iodure ne le fait qu'à

une très faible degré pour le Brome qui repasse rapidement dans la circulation.

Aucune fixation de brome dans les composés organiques de la thyroïde n'a été mise en évidence sous la forme de bromotyrosine. Cette absence d'organification du brome est en relation avec l'inactivité de la peroxydase thyroïdienne de l'iodure, avec le bromure. On a montré à plusieurs reprises, chez le rat, que la Benzbromarone n'intervenait pas sur l'homéostasie thyroïdienne. En particulier, elle n'entraîne pas, chez cet animal, de variation de poids de la thyroïde. Elle ne réduit pas l'hyperplasie provoquée par l'isopropylthiouracile. Elle est sans action sur la fixation de l'Iode 131 par la thyroïde. Ceci a été confirmé par l'étude clinique : l'administration de Benzbromarone, chez l'Homme, ne modifie ni la fixation de l'Iode 131, ni le taux de P.B.I. (protein bound iodine)

La Benziodarone peut entraîner une perturbation des tests fonctionnels thyroïdiens. Son emploi, pour un traitement au long cours, comme le sont tous les traitements hypouricémiants, risque théoriquement d'induire une insuffisance thyroïdienne ou un goitre à l'iode. Ce phénomène a d'ailleurs été souligné par HARRISON qui a publié l'observation d'un malade traité pendant 8 mois par la Benziodarone pour une claudication intermittente et un angor d'effort.

Le patient présentait tous les signes cliniques et biologiques d'une hypothyroïdie induite par l'iode, signes qui régressèrent après l'arrêt du traitement. Ces risques n'étant pas négligeables, il serait préférable de prescrire la Benziodarone en cures courtes ou alternées avec un autre uricosurique.

3° - Effet découplant

La Benzbromarone est un orthohalogène phénol. Elle possède un effet découplant qui n'apparaît qu'à des doses très supérieures à celles qui provoquent une chute de l'uricémie.

L'effet découplant ne semble donc pas être l'élément responsable de l'effet hypouricémiant de la Benzbromarone. Ce d'autant plus que la Benzarone - substance hypouricémiante également, mais mineure - n'en possède pas.

III - ETUDE CLINIQUE

Nous avons traité 38 malades par la Benzbromarone. 35 d'entre eux étaient des goutteux, les 3 autres étaient des témoins. Il s'agissait de 36 hommes et de 2 femmes.

Détails des observations

1°) - Uricémie de base chez les goutteux :

- dans 15 cas, l'uricémie de base était égale ou supérieure à 10 mg %
- dans 16 cas, " " " " " " " " " à 8,5 mg %
- dans 4 cas, " " " " " " " " " à 7,5 mg %

NORMO-EXCRETEURS

SUZ	CAS	LET	TIS	QUA	PRA	SEN	ADJ	GRO	DEC
++++	0	0	+	0	+	+	0	+	+
0	0	0	0	0	0	0	+	0	0
11,37	9,14	8,40	9,56	9,22	12,50	10,00	7,71	10,53	10,4
520	500	491	470	460	450	440	440	440	431
0,30	0,30	0,30	0,35	0,20		0,35	0,25	0,30	0,35
52	48,75	68	49	52		43	62,25	33	40
40,30	80,96	89,03	97,33	96,38		73,81	87,85	69,47	62,8
3,12	6,60	5,86	4,73	5,67		6,70	6,55	4,38	4,22
39	77	142		57,5		122	240	116	98
930		150				127.000	1390	6500	470
150		240				900	1060	36.800	55
	0	0	0			0	0		0
5,30	5,05	5,20	5,20	5,12		4,97	7,67	4,38	5,4

2 °- Uraturie de base

- 4 goutteux étaient hyperformateurs et hyperexcréteurs
(uraturie moyenne des 24 H supérieure à 600 mg)
- 23 goutteux étaient hyperformateurs et normoexcréteurs
(uraturie moyenne des 24 H comprise entre 400 et 600 mg)
- 5 goutteux étaient hyperformateurs et hypoexcréteurs
(uraturie moyenne des 24 H inférieure à 400 mg)

3 °- Bilan rénal

Les 26 goutteux ayant eu un bilan rénal complet ont été classés selon les critères précédemment définis.

a) Intégrité fonctionnelle rénale totale

12 goutteux avaient un bilan rénal normal.

5 d'entre eux seulement avaient une fonction urico-éliminatrice normale (clearance de l'acide urique comprise entre 6,09 et 10,60) Pour les 5 autres, la clearance de l'acide urique était comprise entre 3,89 et 5,65.

b) Bilan fonctionnel rénal discrètement altéré

9 goutteux avaient une clearance de l'urée comprise entre 40 et 60. 5 d'entre eux avaient cependant une clearance de l'acide urique supérieure à 6,50. Pour les 7 autres, la clearance de l'acide urique étaient comprise entre 3,12 et 5,67.

c) insuffisance rénale confirmée

5 malades avaient une clearance de la créatinine et de l'urée abaissée. 4 d'entre eux avaient une calciurie des 24 h inférieure à 50 mg. Dans tous les cas, la clearance de l'acide urique était normale. (comprise entre 3,12 et 4,36)

4°- Durée de l'évolution

- dans 4 cas, la dyspurinie évoluait depuis 20 à 40 ans
- dans 14 cas, " " " " " " " 10 à 20 ans
- dans 6 cas, " " " " " " " 5 à 10 ans
- dans 5 cas, " " " " " " " 1 à 5 ans
- dans 2 cas, " " " " " " " moins de 1 an

5°- Manifestations cliniques

- dans 14 cas, il s'agissait de goutte tophacée
(2 malades avaient des tophus multiples et très volumineux)
- dans 8 cas, les gouteux avaient eu des crises de colique néphrétique
(l'un d'entre eux en a fait 5)
- dans 4 cas, les malades avaient plus de 12 crises de goutte par an
- dans 4 cas, " " " " " " " de 6 crises de goutte par an
- dans 12 cas, " " " " " " " de 2 crises de goutte par an
- dans 6 cas, " " " " " " " de 1 crise de goutte par an
- dans 5 cas, les accès étaient polyarticulaires
- dans 8 cas, la goutte était familiale.

6°- Affections associées

Dans 4 cas, les goutteux étaient des obèses.

2 étaient des éthyliques.

1 goutteux avait une maladie de Paget.

1 autre, un rhumatisme psoriasique.

7°- Détail du traitement

a) Dose

Sur 38 malades traités :

- 3 ont reçu 50 mg de Benzbromarone par jour

- 33 " " 100 mg " " " " " "

- 2 " " 200 mg " " " " " "

b) Durée du traitement

- 9 malades ont été traité pendant une période égale ou supérieure à 10 j

- 8 " " " " " " " " " " " " " " à 30 j

- 6 " " " " " " " " " " " " " " à 60 j

- 3 " " " " " " " " " " " " " " à 90 j

- 7 " " " " " " " " " " " " " " à 120 j

- 5 " " " " " " " " " " " " " " à 200 j

IV - RESULTATS

1° - Effet de la Benzbromarone sur l'uricémie

L'uricémie a baissé dans tous les cas, dans des proportions très importantes. Dans 18 cas, soit chez 47 % des malades, l'uricémie a baissé de plus de 50 %. Dans 17 cas, soit chez 45 % des malades, la baisse de l'uricémie a été supérieure à 35 %. Dans 3 cas, soit chez 8 % des malades, la baisse de l'uricémie a été supérieure à 25 %. La moyenne des pourcentage de variation calculée à partir des résultats de 38 malades est de -49 %. La moyenne des pourcentage de variation calculée à partir des résultats des 19 malades ayant une uraturie sous traitement est de moins 48 %.

2° - Effet de la Benzbromarone sur l'uraturie

Nous avons observé chez la plupart des malades un pic d'uraturie, au début du traitement. Sur 19 uraturies faites pendant le traitement 18 se sont élevées. Une seule a peu varié par rapport à ses chiffres de base.

Pour 18 malades :

- dans 3 cas soit pour 17 % des malades l'élévation de l'uraturie a dépassé 100 %.

- dans 3 cas soit pour 17 % des malades l'élévation de l'uraturie a dépassé 40 %.

[illegible]

- dans 8 cas - soit pour 17 % des malades - l'élévation de l'uraturie a dépassé 20 %.

- dans 1 cas enfin - soit 6 % - l'élévation de l'uraturie n'a été que de 3 %.

COMMENTAIRES

Nous n'avons pas recherché statistiquement, s'il existait une corrélation entre les variations des pourcentages de l'uricémie et de l'uraturie, c'est à dire s'il y avait un parallélisme entre la baisse de l'uricémie et l'augmentation de l'uraturie.

Sur tous les résultats, nous n'en avons qu'un seul discordant. Encore s'agit-il d'un témoin.

L'analyse des résultats des 19 malades ayant eu une uricémie et une uraturie pendant le traitement nous permet de faire quatre groupes :

a) dans 3 cas, soit 17 %, uricémie et uraturie ont varié dans des proportions analogues.

b) dans 7 cas, soit 39 %, l'uraturie s'est élevée beaucoup plus que l'uricémie n'a baissé : dans 4 de ces cas, il s'agissait de goutteux tophacés. Il est donc légitime de penser que la déplétion en acide urique, s'est faite en grande partie aux dépens des toplus. Dans les 3 autres cas, nous pouvons supposer que le pool miscible qui était élevé, a diminué, sous l'influence du traitement.

- dans 8 cas - soit pour 17 % des malades - l'élévation de l'uraturie a dépassé 20 %.

- dans 1 cas enfin - soit 6 % - l'élévation de l'uraturie n'a été que de 3 %.

COMMENTAIRES

Nous n'avons pas recherché statistiquement, s'il existait une corrélation entre les variations des pourcentages de l'uricémie et de l'uraturie, c'est à dire s'il y avait un parallélisme entre la baisse de l'uricémie et l'augmentation de l'uraturie.

Sur tous les résultats, nous n'en avons qu'un seul discordant. Encore s'agit-il d'un témoin.

L'analyse des résultats des 19 malades ayant eu une uricémie et une uraturie pendant le traitement nous permet de faire quatre groupes :

a) dans 3 cas, soit 17 %, uricémie et uraturie ont varié dans des proportions analogues.

b) dans 7 cas, soit 39 %, l'uraturie s'est élevée beaucoup plus que l'uricémie n'a baissé : dans 4 de ces cas, il s'agissait de goutteux tophacés. Il est donc légitime de penser que la déplétion en acide urique, s'est faite en grande partie aux dépens des toplus. Dans les 3 autres cas, nous pouvons supposer que le pool miscible qui était élevé, a diminué, sous l'influence du traitement.

c) dans 8 cas, soit 44 %, l'uricémie a baissé beaucoup plus que l'uraturie ne s'est élevée. Dans 2 cas, les malades avaient une insuffisance rénale. 4 autres avaient des fonctions rénales altérées. Dans 1 cas, il s'agissait d'un témoin. Dans ce cas, ainsi que dans celui du dernier malade, nous pouvons penser que le dosage a été fait après une période d'hyperuraturie qui a fait baisser le pool miscible de l'acide urique.

d) De même, dans 1 cas où l'uraturie n'a pas varié bien que l'uricémie ait baissé de 52 %. Il s'agissait d'un témoin et nous pouvons supposer que les uraturies faites après une semaine de traitement, n'ont pas permis de saisir la phase d'hyperuraturie qui a déprimé le pool miscible de l'acide urique, amenant l'uricémie de ce malade de 6,64 mg % à 2,88 mg %.

3° - Effet de la Benzbromarone sur la clearance de l'acide urique

L'effet de la prise d'une dose unique (400 mg) de Benzbromarone, a été étudié chez 3 malades, dont 1 goutteux et deux témoins.

Dans les trois cas, le bilan rénal était normal. L'uricémie était dosée 3 jours de suite avant l'épreuve. La clearance de la créatinine était toujours faite parallèlement à celle de l'acide urique.

	Cléarance de l'acide urique initiale en ml/m	Cléarance de l'acide urique en ml/m 1 h après ingestion de 400 mg de produit.	Cléarance de l'acide urique en ml/m 2 h après ingestion de 400 mg de produit.	
FIS (+)	5,25	5,84	11 %	9,30 77 %
JAR(T)	7,60	32,40	326 %	55,80 634 %
BEN(T)	11,03	18,12	64 %	28,45 158 %
Moyenne des % de variation.		134 %		290 %

(+) = goutteux

(T) = témoins

Nous avons constaté que la cléarance de l'acide urique s'était considérablement élevée en particulier chez un des témoins pour lequel le pourcentage de variation a été de 326 au bout d'une heure et de 634 au bout de 2 heures.

Chez le goutteux, l'élévation a été moins importante : 11 % au bout d'une heure, 77 % au bout de 2 heures.

4° - Effet de la Benzbromarone sur le taux des oxypurines urinaires.

Le dosage des oxypurines urinaires (xanthine et hypoxanthine) effectué à plusieurs reprises chez différents malades recevant de la Benzbromarone ne semble pas modifié, ainsi que le prouve le tableau ou les moyennes de 24,2 avant traitement et de 25,7 sous traitement.

C'est pourquoi, nous pensons que la Benzbromarone n'a pas d'action inhibitrice vis à vis de la xanthine-oxydase chez l'homme.

NOMS	Taux des oxypurines urinaires en mg/24 h	
	Avant traitement par la Benzbromarone	Pendant traitement
BON...	18,1	24,0
DELA...	29,0	34,0
DELT...	31,9	29,8
DES.....	25,7	20,2
DUTO..	34,5	33,0
LAT..	29,0	40,5'
POM..	24,1	22,6
,SCHW.	16,7	29,0
SUZI..	23,0	16,0
FLOR..	15,0	15,0
GUED..	19,8	18,4
Moyenne	24,2	25,7

5° - Effet de la Benzbromarone sur le pH urinaire

Nous avons étudié l'effet de la Benzbromarone sur le pH urinaire, chez les mêmes malades. Les malades à jeûn pendant toute

la durée de l'épreuve ont reçu une dose unique de 400 mg de Benzbromarone et ont ingéré 600 ml d'eau. Le pH a été recherché une demi-heure après la prise du médicament, puis toutes les heures.

		7 H	7H 30	8H 30	9H 30	10H 30	11 H 30
JAR t	T	5,15	5,35	5,85	6,45	7,00	7,05
	400mg de B	5,10	5,45	5,80	6,50	6,95	7,25
BEN t	T	5,30	5,30	5,70	6,20	6,75	6,85
	400mg de B	5,80	5,85	6,45	6,80	7,20	7,50
TIE +	T	6,95	7,25	7,35	7,35	7,45	7,45
	400mg de B	4,95	5,50	6,90	6,35	6,50	6,60

Nous avons pu constater que la Benzbromarone ne modifiait le pH urinaire que dans des proportions très négligeables.

6° - Etude de l'effet-dose

L'appréciation globale des résultats ne permet pas de conclure que les variations de l'uricémie et de l'uraturie sont fonction de la dose de Benzbromarone administrée. Nous pouvons cependant rapporter les résultats de 5 malades ayant reçu des doses différentes de Benzbromarone et apprécier les variations en fonction de la dose. Mais nous n'en avons pas fait l'analyse statistique.

	100 mg		50 mg		25 mg	
	URICEMIE mg %	URATURIE mg/ 24 h	URICEMIE mg %	URATURIE mg/ 24 h	URICEMIE mg %	URATURIE mg/ 24 h
ADJ	5,12	693	6,04		7,44	597
LAT	5,92	984	8,68	700		
LEC	6,25	530	7,80			
MCN	3,92	835	4,70			
POM	5,46	422	6,96	430		
ROL	4,64	715	6,50	784		

7° - Effet clinique

a) Incidents

- Hyperuraturie :

Dans 6 cas, l'uraturie était si élevée - dépassant 1 g par 24 H - que malgré les précautions habituelles - nous avons dû diminuer les doses de Benzbromarone, voire même, arrêter le traitement, pour protéger le rein de ces goutteux dont les fonctions rénales étaient quelquefois altérées. Chez un de ces malades, l'uraturie atteignant des chiffres supérieurs à 1 g et les urines contenant de nombreux cristaux d'urates, malgré une diurèse de 2,300 l. nous avons dû associer un traitement par l'Allopurinol -200 mg par jour-

Il est d'ailleurs intéressant de noter que l'uricémie qui avait baissé de 11,24 mg % à 6,76 mg % avec 100 mg de Benzbromarone, est passée de 6,76 mg à 5,72 mg %. Sous l'association Benzbromarone (100 mg) Allopurinol 200 mg, l'uraturie est revenue à ses chiffres de base.

- Colique néphrétique

Dans 2 autres cas, les malades ont eu une crise de colique néphrétique, l'un au bout de 3 mois de traitement, l'autre de 2 mois.

Il faut remarquer que l'un avait déjà eu 5 crises de colique néphrétique au cours de l'évolution de la maladie et que ces phénomènes sont survenus pour les deux malades dans des circonstances atmosphériques analogues (très forte chaleur).

- crise de goutte

4 malades ont eu des crises de goutte.

- dans 1 cas, après 15 jours et 1 mois de traitement

- dans 1 cas, 3 jours après le début du traitement

- dans 1 cas, au moment de la diminution de la moitié de la dose quotidienne de Colchicine.

Les autres malades se sont déclarés très améliorés par le traitement.

b) Tolérance

Un malade s'est plaint de diarrhée 8 jours après le début du traitement, mais nous avons noté de nombreux épisodes analogues dans ses antécédents. Chez trois malades, dont les observations ne sont pas rapportées dans cette expérimentation, sont apparues des gastralgies qui ont fait interrompre le traitement. Mais tous avaient eu des phénomènes analogues, avec différents traitements. Dans tous les autres cas, la tolérance digestive a été excellente, même pour deux malades ayant des antécédents digestifs majeurs (hématémèse et méloena - ulcère gastrique perforé) et pour un troisième ayant une gastrite.

En conclusion

Nous pouvons donc affirmer que la Benzbromarone est un uricosurique majeur dont l'effet hypouricémiant est remarquable et les effets cliniques et biologiques spectaculaires.

VI- LES AUTRES DERIVES

DU BENZOFURANNE

LES AUTRES DERIVES BENZOFURANNIQUES

Hypothèses sur le mode d'action biochimique et physiologique

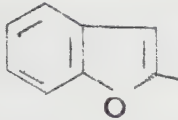
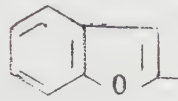
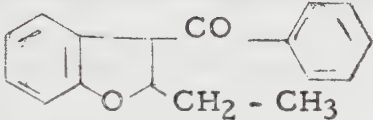
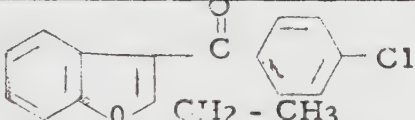
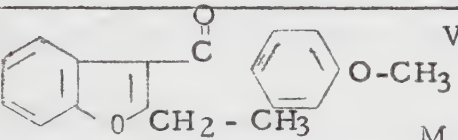
I - LES AUTRES DERIVES BENZOFURANNIQUES

MODE D'ACTION BIOCHIMIQUE

La mise en évidence de l'effet hypouricémiant de certains dérivés du Benzofuranne tels la Benziodarone, la Benzbromarone et, à un degré moindre, la Benzarone, pose en outre, la question de la spécificité de la structure parahydroxybenzoyl benzofurannique, par rapport à cette activité. Bien que le mécanisme de l'effet hypouricémiant ne soit pas complètement élucidé, il nous a paru intéressant d'examiner l'activité des différentes structures benzofuranniques afin d'essayer de dégager les caractéristiques structurales nécessaires à cet effet.

	Formule chimique	Nom générique
I	Acétyl-2 Benzofuranne	
II	Ethyl -2 Benzofuranne	
III	Ethyl -2 Benzoyl -3 Benzofuranne	
IV	Ethyl-2 (chloro-4 Benzoyl) 3 BF	
V	Ethyl-2 (méthoxy-4 benzoyl) 3 BF	
VI	Ethyl-2 (β -diéthylaminoéthoxy- 4 benzoyl) - 3 BF	
VII	Butyl -2 (β diéthylaminoéthoxy-4 diiodo 3,5 benzoyl) -3 BF	Amiodarone
VIII	Butyl-2 (β diéthylamino éthoxy-4 benzoyl)-3 BF	
IX	Butyl-2 (hydroxy-4 diiodo- 3,5 benzoyl)-3BF	
X	Ethyl 3 (hydroxy-4 dibromo- 3,5 benzoyl)-2 BF	
XI	Ethyl-3 (hydroxy-4 diiodo-3,5 benzoyl)-2 BF	
XII	Chloro 5 Ethyl-2 (hydroxy- 4 diiodo -3,5 benzoyl) 3BF	

Nous avons étudié l'effet de quelques uns de ces dérivés sur la clearance de l'acide urique, chez l'homme, après ingestion d'une dose unique de 400 mg.

Structure chimique et nom	Cléarence de l'acide urique			Action uricosur.
	avant ingestion	1 heure après	2 heures après	
 I	9,5	7,4	8,1	—
	7,9	9,5	11,34	
	6,3	5,3	7,85	
	M = 7,73	7,40	9,10	
 II	6,3	6,02	6,86	—
	7,9	7,65	9,49	
	9	7,42	8,93	
	M = 7,73	7,03	8,43	
 III	9,01	7,51	8,25	—
	7,94	10,3	12,30	
	6,30	6,15	6,50	
	M = 7,75	7,99	9,02	
 IV	6,50	7,80	8,15	—
	4,74	4,22	5,91	
	M = 5,62	6,01	7,03	
 V	6,50	7,67	6,20	—
	4,74	7,16	5,07	
	M = 5,62	7,41	5,63	

I = Acétyl 2 Benzofuranne

II = Ethyl 2 Benzofuranne

III = Ethyl 2 Benzoyl 3 Benzofuranne

IV = Ethyl 2 (Chloro - 4 Benzoyl) 3 Benzofuranne

V = Ethyl 2 (Méthoxy - 4 Benzoyl) 3 Benzofuranne.

L'éthyl-2 benzoyl-3 Benzofuranne et l'éthyl-2 (chloro-4 benzo yl)3 benzofuranne ne modifient pas la clearance de l'acide urique. La méthylation de l'hydroxyle de la Benzarone supprime l'effet uricosurique. L'acétyl-2 Benzofuranne et l'éthyl-2 Benzofuranne sont également actifs. Il semble donc, que l'effet uricosurique de ces produits soit lié à la substitution de la position 3 du cycle benzofurannique, essentiellement par un radical benzoylé qui doit être lui-même substitué par un hydroxyle libre en para, et pour avoir le maximum d'action, par des halogènes en 3 et 5.

Dans l'état actuel de nos connaissances, l'étude des relations entre structure chimique et activité biologique demeure aléatoire ; cependant, une analyse de ce genre peut nous aider à mettre en évidence, dans les structures étudiées, la ou les fonctions qui semblent déterminantes dans le mécanisme de l'activité biologique examinée.

En fonction d'une hiérarchie d'activité, révélée par l'expérimentation biologique, et qui s'établit comme suit, dans le cas des structures (p-hydroxybenzoyl)- 3 benzofuranniques halogénés ou non.



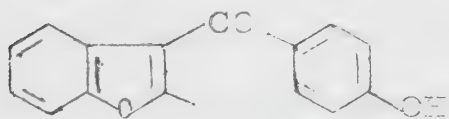
En ce qui concerne l'influence de l'alkyle substitué en position 2 du benzofuranne, on a, dans le cas du dérivé iodé



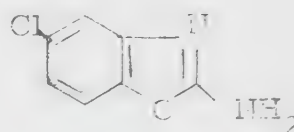
Deux facteurs structuraux paraissent importants :

a) L'oxygène hétérocyclique

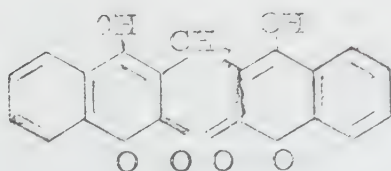
On peut être tenté d'attribuer une importance déterminante à la densité électronique de cet oxygène. On ne peut en effet manquer de souligner qu'un tel oxygène hétérocyclique se retrouve à la fois dans les structures benzofuranniques étudiées, et dans la structure d'autres substances telles que la zoxazolamine et le dicoumarol, mais il est vrai, le mécanisme d'action uricosurique est assez différent de celui de ces structures benzofuranniques.



(Hydroxy-4 benzoyl) 3 Benzofuranne.



Zoxazolamine



Dicoumarol

b) la fonction phénolique en position para, du groupe benzoyl.

Nous sommes amenés à attacher une attention particulière à cette fonction, pour sa participation éventuelle au mécanisme de l'action uricosurique, observée en notant sa présence dans toutes les structures qui sont plus ou moins actives (Benziodarone, Benzbro-marone, Denzarone) et inversement, son absence ou son blocage dans toutes les structures nettement inactives.

Il nous semble donc intéressant de procéder à une analyse un peu plus sévère des différentes influences qui s'exercent sur elle, au travers de diverses structures examinées.

En premier lieu, il apparaît que la nature et le degré de ces influences sont la résultante, d'une part, de l'halogénéation éventuelle du cycle benzoyl et de cette fonction phénolique, et d'autre part de la modération que la fonction carbonyle, située en méta, des halogènes, peut apporter, à cette influence de l'halogénéation.

Or à cet égard, il faut attacher une grande importance aux possibilités des résonnances qui d'une part, déterminent les effets de mésomérie que le carbonyle pourra exercer sur les halogènes, et d'autre part, conditionnent la transmission des effets qui, à travers le cycle benzoyl, peuvent s'exercer, entre la fonction phénolique; (plus ou moins polarisée par une substitution halogène) et le reste de la molécule (notamment l'allyle situé en position 2 ou 3 de cette structure benzofurannique).

Une distinction importante s'impose, suivant que le radical parahydroxybenzoyle est substitué en position, 2 ou 3, du benzofuranne. En effet, la construction des modèles montre que quelle que soit la nature du substituant éthylé porté en position 2 du benzofuranne, le radical benzoylé porté en position 3 ne peut jamais être coplanaire (ni, par conséquent en état de résonnance parfaite) avec le reste de la molécule benzofurannique. Inversement, quelle que soit la nature du substituant alkylé porté en position 3 du benzofuranne, le radical benzoylé porté en position 2, reste toujours coplanaire et, par conséquent, en résonnance avec le reste de la structure benzofurannique.

L'absence de coplanéarité dans le cas des hydroxybenzoyl-3 benzofurannes doit nous conduire à un mode particulier d'interprétation, quant au rôle des fonctions impliquées dans le type d'action biologique considérée. Dans les séries étudiées, ce sont précisément les dérivés halogénés d'hydroxybenzoyl-3 benzofuranne qui sont les plus actifs. Or c'est dans ce cas que l'influence des halogènes sur l'hydroxyle phénolique est la moins contrecarrée par une influence externe émanant grâce aux possibilités de résonnance du reste de la molécule benzofurannique.

Il faut cependant considérer la différence d'action qui se manifeste, entre un hydroxybenzoyl -3- benzofuranne halogéné substitué en position 2 par le radical éthyle, et la même structure substitué en position 2, par le radical butyle. On ne peut manquer de rapprocher cette différence d'action d'un phénomène physico-chimique, très curieux qui pourrait être lié à la dissymétrie particulière de l'hétérocycle du benzofuranne.

En effet, l'étude spectrographique infra-rouge du retentissement d'une substitution éthyle en 2 (associée à une halogénéation en 3', 5') sur la bande d'élongation du carbonyle, montre que c'est précisément dans le cas de la substitution éthyl-2, que l'influence de l'éthyle sur le carbonyle se fait le plus sentir, atténuant d'autant l'influence compétitive que ce carboxyle peut exercer à l'égard de l'influence d'une substitution halogénée sur l'hydroxyle en ortho de cette substitution. Par contre, cette influence de l'alkyle est minimale dans le cas de la substitution butyl-2-. Ce fait pourrait expliquer que le dérivé IX est beaucoup moins actif que la benziodarone.

Toutes les conditions semblent donc réunies dans le cas de la Benziodarone et de la Benzbromarone, pour une coïncidence d'effets électroniques antagonistes et variables qui conférerait un caractère spécial à l'acidité de la fonction phénolique.

Les diverses influences en jeu, ainsi que les variations de planéarité pouvant intervenir en position 3 du benzofuranne, caractérisaient cette acidité par une fréquence pratonique particulière qui pourrait, beaucoup mieux que la notion statistique du pK, rendre compte de la spécificité relativement très aigue constatée dans l'action des structures les plus actives.

Cette action rapprocherait les hydroxy-3 benzofurannes halogénés (malgré leur différence fondamentale de structure) d'autres "acides uricosuriques" tels que le probénécide et la sulfin-pyrazone.

Elle les en distingue cependant, ainsi que le montrent les différences de mécanisme d'action, notamment dans la mesure où la spécificité de la structure benzofuramique est liée à la distorsion que l'oxygène hétérocyclique introduit dans cette molécule.

II - ME C ANISME PHYSIOLOGIQUE DE L'ACTION DES DERIVES HYPOURICEMIANTS DU BENZOFURANNE

1° - Interprétation des résultats

- action hypouricémiante

Nous avons observé chez tous les malades traités par la Benziodarone, la Benzarone et la Benzbromarone, une chute constante de l'uricémie. Celle-ci a été très importante chez les sujets traités

par la Benziodarone et la Benzbromarone (de l'ordre de 50 %) moindre chez les sujets ayant reçu de la Benzarone (25 %). L'action hypouricémiante est appréciable dès le début du traitement. Elle est de courte durée, ne se prolongeant pas après l'arrêt du traitement. Nous devons noter que la Benzbromarone a un effet hypouricémiant analogue chez les sujets non goutteux. C'est ainsi que chez un témoin, nous avons vu l'uricémie tomber de 6,64 mg % à 2,77 mg %.

- action uricosurique

La Benzbromarone a entraîné une élévation considérable de l'uraturie (de l'ordre de 50 %) dès le début du traitement.

Dans les jours suivants, ou bien l'uraturie a baissé par rapport à ses chiffres initiaux - et nous pouvons penser que ce phénomène est secondaire à une diminution du pool miscible - ou bien elle est restée élevée pendant toute la durée du traitement ; dans ce cas, il s'agissait de goutteux tophacés chez lesquels la déplétion en acide urique se poursuivait aux dépens des tophus. Un malade a d'ailleurs constaté que les siens avaient diminué de volume.

La clearance de l'acide urique s'est beaucoup élevée, surtout chez les malades recevant de la Benzbromarone.

Nous avons vu, comme pour les autres uricosuriques, des pics d'uraturie au début du traitement. Par contre, les dérivés du benzofuranne n'ont pas d'effet paradoxal, comme l'ont montré RICHEL et collaborateurs. Nous savons que la Phénylbutazone, le Probenécide et l'acide acétylsalicylique modifient la sécrétion tubulo-distale en fonction de la dose à laquelle ils sont administrés. A faible dose, ils entraînent une rétention d'acide urique par inhibition de la sécrétion au niveau du tube distal. A dose élevée, ils augmentent l'uraturie par une inhibition de la réabsorption tubulaire qui est supérieure à celle de la sécrétion.

Les trois produits étudiés, eux, ont une action monophasique.

Les mêmes auteurs ont constaté qu'il n'y avait pas d'antagonisme entre le Probenécide et la Benziodarone, et que l'administration de ce dernier produit contrebalançait l'effet anti-uricosurique de la Pyrazinamide.

La Benziodarone garde son activité en présence d'acide acétyl salicylique - même à doses très élevées - ou d'autres antalgiques.

La Benzbromarone ne potentialise pas l'action des dérivés thiaziniques dont l'effet hypouricémiant est bien connu. Il nous faut citer un dernier élément qui différencie ces dérivés des autres uricosuriques : il n'y a pas de phénomène de rebond après l'arrêt du traitement.

2° - Discussion du mécanisme d'action

Etant donné l'analogie de leur structure et celle des résultats biologiques obtenus sous traitement, nous pouvons considérer que ces 3 produits ont un mécanisme d'action identique.

A une première analyse, ils se comportent comme des uricosuriques, avec cependant les quelques effets particuliers que nous venons de voir.

MUGLER tentant d'expliquer l'effet uricosurique de la Benziodarone a pensé que l'élimination accrue des urates était due à une vasodilatation intra rénale - ceci en raison de l'action coronarodilatatrice de ce produit.

Mais chez l'animal, la Benziodarone ne modifie pas le débit plasmatique rénal, ni par conséquent, la filtration glomérulaire.

Puisque la clearance de l'acide urique s'élève dans des proportions très importantes avec le Benziodarone et la Benzbromarone, que la clearance de la créatinine n'est pas modifiée - ce qui prouve encore que la filtration glomérulaire n'est pas en cause - l'élévation de l'uraturie est un phénomène tubulaire. C'est ce qu'ont montré GROSS et coll.

Ces produits peuvent agir de deux manières, soit en augmentant la sécrétion, soit en inhibitant la réabsorption tubulaire. Cette dernière hypothèse est la plus vraisemblable étant donné de leur rapidité d'action. Ce phénomène est sélectif. L'excrétion des autres catabolites n'est pas modifiée.

La seule action uricosurique ne peut rendre compte de tous les résultats. Nous avons en effet constaté, que chez certains de nos malades ayant des fonctions rénales altérées ou une insuffisance rénale modérée, l'uricémie baissait beaucoup plus que l'uraturie ne s'élevait.

Il est d'ailleurs surprenant de constater que ces produits aient un effet appréciable sur l'uricémie et l'uraturie chez des insuffisants rénaux, alors que les autres uricosuriques en ont peu ou pas, dans ces cas. Ce phénomène avait déjà été souligné par RICHEL et coll. qui pensent que la chute de l'uricémie ne peut être expliquée en totalité par une élévation -même importante de l'uraturie.

Nous pourrions envisager, qu'en plus de leur action urico-surique majeure, les dérivés benzofuranniques agissent sur l'élimination extra-rénale de l'acide urique. Pour le prouver,

il faudrait étudier celle-ci, chez des goutteux insuffisants rénaux, avant et sous traitement, grâce à l'injection d'acide urique marqué, comme l'a fait SORENSEN dans le but d'apprécier la grande variabilité de ce phénomène, en fonction du type de la goutte et de l'état rénal.

Nous savons, d'autre part, que si ces produits exercent un pouvoir inhibiteur vis à vis de la xanthine-oxydase in vitro, ils ne paraissent pas agir chez l'homme comme le prouvent le taux inchangé des oxypurines urinaires et l'élévation prolongée, de l'uraturine sous traitement. Nous n'avons actuellement aucun argument nous permettant d'étayer l'hypothèse d'une éventuelle action, à un autre niveau, du cycle de l'acide urique.

Les dérivés benzofuranniques étudiés, sont donc essentiellement des uricosuriques. Mais ils sont d'un type très particulier, ainsi que le montrent les éléments précédents. Il serait intéressant de poursuivre l'expérimentation pour connaître le mécanisme exact de leur action uricosurique et, surtout hypouricémiant en particulier, chez les goutteux ayant une insuffisance rénale.

VII- CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

On a démontré ces dernières années l'action hypouricémiante de certains dérivés du Benzofuranne.

Nous avons fait sur 71 malades une étude comparative de plusieurs composés de la série synthétisés au Centre de Recherches sur les Maladies Ostéo-Articulaires.

Nous verrons essentiellement l'action de 3 dérivés : la Benziodarone, la Benzarone et la Benzbromarone.

1° - La Benzodiarone

L'action hypouricémiante de la Benzodiarone est actuellement prouvée. La dose de 100-200 mg par 24 heures de ce produit permet d'obtenir facilement l'uricémie de sécurité. L'existence d'atomes d'iode dans la molécule expose cependant à des inconvénients surtout pour les cures prolongées.

2° - C'est pourquoi, il était intéressant d'étudier d'autres produits. La Benzarone exerce aussi un pouvoir hypouricémiant mais qui reste très inférieur à celui de la Benziodarone. Ce médicament ne saurait convenir qu'au traitement des hyperuricémies modérées.

3° - La plupart des autres produits nous ont déçus. Seuls les dérivés du Benzofuranne convenablement substitués en 3 sont hypouricémiant et la nature du substituant en 3 est elle même très spécifique. C'est ainsi que la déshalogénéation de la molécule de Benziodarone fait perdre une grande partie de son effet (Benzarone) ; de même les dérivés substitués sur l'oxhydrile, le dérivé parachloré

4° - En revanche, nous avons obtenu d'excellents résultats avec la Benzbromarone qui est l'homologue di-bromé de la Benziodarone.

Son effet hypouricémiant est excellent et des doses aussi faibles que 50 mg/24 heures peuvent suffire pour obtenir l'uricémie de sécurité, sans exposer aux inconvénients des traitements par les médicaments iodés.

L'expérience que nous avons du traitement des 38 malades, groupant 2 800 jours de traitement, montre qu'il s'agit d'un médicament très bien toléré et toujours efficace.

Ces différents benzofuranniques actifs sur l'uricémie, agissent tous par action uricosurique, très souvent puissante, et dont le mécanisme est

TOLERANCE - INDICATIONS - POSOLOGIE

TOLERANCE

La tolérance générale et digestive a été excellente mis à part quelques cas de gastralgies, chez des malades ayant déjà eu une intolérance à d'autres médicaments.

Leur administration n'a entraîné aucune modification hématologique, hépatique ou rénale. Leur toxicité chez l'animal est très faible.

INDICATIONS

Sont justifiables de cette thérapeutique :

- la goutte tophacée
- les hyperuricémies idiopathiques
- les hyperuricémies secondaires .

aux affections cardiovasculaires :

- . coronaropathie
- . hypertension
- . thérapeutique thiazinique au long cours.

aux hémopathies malignes en particulier

aux traitements antimitotiques

aux cures d'amaigrissement

à l'éthylisme

enfin, pour certains, au psoriasis

Il semble raisonnable de ne pas prescrire ces produits, chez les goutteux ayant des antécédents lithiasiques, ni chez les insuffisants rénaux, ce, pour protéger le parenchyme rénal.

La posologie quotidienne moyenne par voie orale est de

- 100 mg pour la Benzbromarone

- 200 mg pour la Benziodarone

- 300 mg pour la Benzarone

L'uricémie et l'uraturie seront dosées au début du traitement pour trouver la dose efficace minima. Les contrôles seront faits à intervalles réguliers.

Il est indiqué d'associer au traitement un régime hypopurinique, une cure de diurèse, un produit alcalinisant les urines et de la Colchicine.

En conclusion, ces produits représentent actuellement une thérapeutique de choix de la goutte et des hyperuricémies.

VIII- BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - BONToux (D)
La Goutte
La Vie Médicale - 1965 - Questions 774.
- 2 - Bourde (Ch)
Communication personnelle
Marseille - 1967.
- 3 - ECURSIER (E).
Perspectives nouvelles dans le traitement des hyperuricémies.
1967 - à paraître.
- 4 - COTTET (J), VITTU (Ch)
Action de la Benziodarone sur l'hyperuricémie goutteuse.
Presse Médicale - 1967 - 75 - 1355.
- 5 - CHAUVIN (E), ROBERT (F)
Expérimentation de la Benziodarone dans le traitement
des coliques néphrétiques.
Gaz. Hôp. Civils et Militaires - 1962 - 21 - 953.
- 6 - DELEBARRE (F)
Nouvelles perspectives dans le traitement de la dyspurinie
goutteuse.
A.I.R. - 1964 - 7 - 230-253.
- 7 - DELEBARRE (F)
Etiopathogénie de la goutte
Med. Int. - 1966 - 11 - 1
- 8 - DELEBARRE (F), AUSCHER (C), AMOR (E)
Action uricosurique de certains dérivés du Benzofuranne
Bull. de la Soc. Méd. Hôp. de Paris - 1965 - 116 - 1193 .

- 9 - DELBARRE (F), AUSCHER (C), AMOR (E)
Action uricosurique et anti-goutteuse de certains dérivés
du Benzofuranne.
Presse Médicale - 1965 - 73 - 2725.
- 10 - DELBARRE (F), AUSCHER (C), OLIVIER (J.L.), ROSE (A).
Traitement des hyperuricémies et de la goutte par des
dérivés du Benzofuranne.
Sem. Hôp. Paris - 1967 - 43 (17) - 4127.
- 11 - DELBARRE (F), DELTOUR (G), ROSE(A), OLIVIER (J.L.),
BINON (F).
Relation entre structure et effet hypo-uricémiant de certains
dérivés benzofuranniques chez l'homme.
Troisièmes rencontres de Chimie Thérapeutique - 1967 - 2, 3 -
175.
- 12 - DELTOUR (G), BINON (F) CHARLIER (R).
Recherches dans la série des Benzofurannes. Effets de
certains dérivés benzofuranniques sur la fragilité et la
perméabilité capillaire.
Arch. Int. Pharmac. - 1963 - 145 - 3-4.
- 13 - DELTOUR (G), BINON (F), HENAUN (F), CHARLIER (R).
Recherches dans la série des Benzofurannes.
I - Benzofurannes possédant une activité coronaire dilatatrice.
Arch. Int. Pharmacod. - 1961 - 131 - 84.
- 14 - DELTOUR (G), BINON (F), SIMON.
Structures à activité uricosurique.
Communication personnelle.
- 15 - DELTOUR (G), BREKMUJSEN (I), GHISLAIN (H),
BOURGEOIS (F), BINON (F).
Recherches dans la série des Benzofurannes.
XXI - Effet inhibiteur de dérivés benzofuranniques
phénoliques et de quelques analogues sur la xanthine
oxydase hépatique du rat in vitro.
Arch. Int. Pharmacod. - 1967 - 135 - 25.
- 16 - GERBEAUX (J.C.).
Traitement des rhumatismes hyperuricémiques par la
Benziodarone .
Revue du Rhumatisme - 1967 - à paraître.

- 17 - GROSS (A), GIRARD (D)
Action de la Benziodarone sur l'élimination rénale de
l'acide urique.
1967 - à paraître.
- 18 - GUTMAN (A), YU (T.S)
Uric acid metabolism in normal man and in primary gout.
New Engl. J. Med. - 1965 - 273 - 29.
- 19 - HARRISON (H.T.), CAMERON (A.J.V.)
Iodine induced hypothyroidism due to Benziodarone.
Brit. Med. J. - 1965 - 1 - 840.
- 20 - JONIC (A)
Le traitement ambulatoire des arthropathies de la goutte
et des rhumatismes s'accompagnant d'hyperuricémies par
la Benziodarone.
Gazette Méd. de France - 1967 - 74 - 2111.
- 21 - KAMOUN (P)
Métabolisme des purines.
Vie Médicale - 1965 - Questions 825.
- 22 - KRAKOFF (J)
Clinical Pharmacology of drugs which influence acid uric
protection and excretion.
Clin. Pharm. and Thér. - 1967 - 81 - 124-138.
- 23 - MEDVEDOWSKY (J.L.), MARCOVICI (J).
Action de la Benziodarone sur l'uricémie et l'uricosurie.
Gaz. Med. de France - 1966 - 73 - 3003.
- 24 - HIVET (M), MARCOVICI (J), LARUELLE (P) , CAMPAGNON (P)
Action hypouricémisante de la Benziodarone per os.
Sem. Hôp. Paris - 1967 - 43 - 135.
- 25 - HIVET (M), MARCOVICI (J), LARUELLE (P), FARAH.
Note préliminaire sur l'action d'un Benzofuranne sur
l'uricémie.
Bull. mens. de la Soc. Med. des Hôp. de Paris - 1965 -
116 , 1187.

- 26 - OLMER (H), LATON (J).
Action hypo-uricémiante de la Benziodarone dans
l'insuffisance rénale chronique.
Marseille Méd. - 1937 - 104 - 239
- 27 - PODEVIN (R), PAILLARD (F), AMIEL (C), RICHET (G).
Action de la Benziodarone sur l'excrétion rénale de l'acide
urique.
Rev. Franç. Et. Clin. et Biol. - 1937 - (à paraître).
- 28 - PODEVIN (R), PAILLARD (F), RICHET (G)
Action de la Benziodarone sur le métabolisme de l'acide
urique chez l'insuffisant rénal.
Communication au 32^{ème} Congrès Belge d'Urologie - Liège
22 au 25 -3-1967.
- 29 - RICHET (G), COTTET (J), AMIEL (C), LEROUX-ROBERT (G),
PODEVIN (R).
Traitement de l'hyper-uricémie des goutteux et des insuffisants
rénaux par la Benziodarone.
Presse Médicale - 1933 - 74 - 1247.
- 30 - RICHET (G), LEROUX-ROBERT (G), PODEVIN (R), AMIEL (C)
Essai de traitement de l'hyperuricémie chez les insuffisants
rénaux chroniques
Rev. Franç. Et. Clin. et Biol. - 1933 - 11 - 393.
- 31 - SEEGMILLER (E), LASTER (L), HOWELL (R).
Biochemistry of uric acid and its relation to gout.
New Eng. J. Med. - 1933 - 238 - 712.
- 32 - SORENSEN (L)
Role of the intestinal tract in the élimination of uric acid.
Arthr. Rheum. - 1935 - 8 - 51
- 33 - STERNON (J), KOCHLEFF (P), COUTURIER (E), VAN DEN
AEECK.
Effet hypo-uricémiant de la Benzbromarone - Etude de 24 cas.
1967 (à paraître).
- 34 - VAN BOGAERT (Ph.)
Communication personnelle - 1967.
- 35 - WYNGAARDEN (J), BLAIR (A), HILLEY (L)
On the mechanism of overproduction of uric acid in patients with
primary gout.
J. Clin. Inv. - 1958 - 37 - 579.

- 36 - MUGLER (A)
Etude de 100 goutteux traités par la Benziodarone.
Revue du Rhumatisme - 1967 - 4 - 199.

Vu le Président de Thèse
Monsieur le Professeur DELBARRE

Vu le Doyen de la Faculté
Monsieur le Professeur BROUET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
Jean ROCHE.

